

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 354**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2003 E 03768169 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1523994**

54 Título: **Composición medicinal de liberación regulada y procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

06.03.2003 US 453046 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUGIHARA, AKIO;
SAKO, KAZUHIRO y
SAWADA, TOYOHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 432 354 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

Composición medicinal de liberación regulada y procedimiento para su producción

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la liberación controlada, que comprende un fármaco, poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 2.000.000 o superior, y un agente de control de tamaño específico para el poli(óxido de etileno) anteriormente mencionado, y en donde el fármaco anteriormente mencionado y el agente de control de tamaño específico anteriormente mencionado se dispersan de manera uniforme en el poli(óxido de etileno) anteriormente mencionado. Por otra parte, la presente invención tiene que ver con un método de fabricación de esta composición farmacéutica de liberación controlada, así como con una preparación farmacéutica de liberación controlada que comprende partículas de esta composición farmacéutica de liberación controlada.

Antecedentes de la invención

Las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida se desarrollan con el fin de mejorar la conformidad como resultado de la reducción del número de veces que se administran o la prevención de reacción adversa al hacer las fluctuaciones de concentración en sangre (pico/valle) más pequeñas y consiguiendo este modo resultados terapéuticos estables, y se han desarrollado diversas preparaciones farmacéuticas en los últimos años. El presente solicitante también ha creado diversas preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida. De éstas, las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida de hidrogel que comprenden una base hidrófila (de aquí en adelante también potenciador de la gelificación) y polímero formador de hidrogel se pueden fabricar fácilmente debido a que la composición y los componentes son simples. Esta preparación farmacéutica de liberación sostenida puede liberar un fármaco en el tracto digestivo superior, incluido el estómago y el intestino delgado, así como el tracto digestivo inferior, incluyendo el colon. En otras palabras, todo el tracto digestivo se puede utilizar como el sitio de absorción. Por lo tanto, es muy práctica y muy útil como preparación farmacéutica con pequeña variación entre sujetos en términos de absorción del fármaco en seres humanos (por ejemplo, remitirse a la Referencia de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. 94/06414).

Los autores de las invenciones relativas a las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida anteriormente mencionadas propusieron diversos polímeros como polímeros formadores de hidrogel, pero de estos, el poli(óxido de etileno) es capaz de conferir particularmente un buen funcionamiento de liberación controlada a la preparación farmacéutica y, por tanto, el poli(óxido de etileno) se selecciona generalmente como el polímero de primera elección para el polímero formador de hidrogel. Sin embargo, el poli(óxido de etileno) es una resina termoplástica soluble en agua en forma de un polvo o gránulos de color blanco cuyo peso molecular alcanza de varios cientos de miles a varios millones que se obtiene mediante polimerización de óxido de etileno y el poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 2.000.000 o superior se vuelve muy pegajoso cuando se expone a la humedad. Por lo tanto, cuando se añade agua al poli(óxido de etileno) o el poli(óxido de etileno) se maneja en condiciones de alta humedad, éste muestra una viscosidad muy alta, y por lo tanto, el poli(óxido de etileno) puede ser percibido como una sustancia que es difícil de manejar durante cada procedimiento de pulverización, granulación, formación de comprimidos, y similares, en particular durante la granulación. Por lo tanto, se han presentado métodos en el pasado, incluyendo la granulación por vía húmeda, por medio de la cual, por ejemplo, se utilizan un cloruro disolvente tal como diclorometano o tetracloruro de carbono o un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, o propanol solos o en forma de una mezcla con formación directa de comprimidos con agua, y la granulación en seco cuando las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida que utilizan poli(óxido de etileno), en particular preparaciones farmacéuticas de liberación controlada de tipo matriz que contienen poli(óxido de etileno) como base de liberación controlada, contienen una alta concentración de poli(óxido de etileno) con una viscosidad elevada, (por ejemplo, remitirse a la Referencia de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. 94/06414, la Referencia de Patente 2: Folleto de la Publicación Internacional Núm. 01/10466, la Referencia de Patente 3: Memoria Descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Núm. 5273758).

Además, también existe un método de producción de una preparación farmacéutica mediante granulación por pulverización de los materiales de partida del comprimido que comprenden poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 100.000 utilizando una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (Referencia de Patente 4: Memoria Descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Núm. 4662880, Referencia de Patente 5: Memoria Descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Núm. 4810502 (corresponde a la Patente Japonesa Kokai Núm. Hei 7-215869)). Aunque no se introducen las condiciones de granulación por vía húmeda, y similares, en un grado tal que la granulación puede llevarse a cabo por expertos en la técnica, el poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 2.000.000 o superior tiene una viscosidad de 2.000 mPa·s o superior (milipascales segundo: solución acuosa al 2% p/v, 25°C) y esta viscosidad es mucho más alta que la viscosidad del poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 100.000 de 30 a 50 mPa·s (solución acuosa al 5% p/v, 25°C). Por lo tanto, parece que cuando se utiliza el mismo método de granulación por vía húmeda, la granulación prosigue demasiado lejos o se produce un

polvo cuyas partículas tienen una apariencia en forma de hilo y no se puede producir un polvo que sea apropiado para formación de comprimidos ya que se producen partículas de polvo con una escasa fluidez, y similares.

Además, no hace falta decir que cuando se elabora una preparación farmacéutica de liberación controlada que contiene una dosis baja de fármaco, ésta se debe elaborar de manera que el ingrediente activo esté contenido de manera uniforme por unidad de la preparación farmacéutica. Sin embargo, también hay problemas con la formación directa de comprimidos y la granulación en seco en la que el fármaco se dispersa y el contenido de fármaco se reduce, o la uniformidad de contenido de fármaco se reduce, y adicionalmente, la productividad es escasa debido a que el procedimiento de granulación/pulverización se repite, y similares.

Además, se indican una variedad de problemas con la granulación por vía húmeda utilizando un disolvente orgánico, incluyendo la contaminación del medio ambiente, la seguridad durante la fabricación (riesgo de explosión, y similares), el gasto en instalaciones industriales (equipos a prueba de explosión, el uso de disolventes orgánicos, y las instalaciones de recuperación), y similares (por ejemplo, remitirse a la Referencia de Patente 3).

Referencia de Patente 1:

Folleto de Publicación Internacional Núm. 94/06414

Referencia de Patente 2:

Folleto de la Publicación Internacional Núm. 01/10466

Referencia de Patente 3:

Memoria Descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.273.758

Referencia de Patente 4:

Memoria Descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.662.880

Referencia de Patente 5:

Memoria Descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.810.502 (corresponde a la Patente Japonesa Kokai Núm. Hei 7[1995]-215869)

El documento WO 01/89483 describe un comprimido de liberación modificada que comprende POE y PEG en un producto granulado con un tamaño medio de partícula de 458 µm.

Por consiguiente, existe la necesidad hoy en día de la presentación de un polvo que sea apropiado para la formación de comprimidos con el fin de fabricar una composición farmacéutica para la liberación controlada de sustancias activas que contenga poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 2.000.000 o superior y que tenga una buena uniformidad de contenido de fármaco, la presentación de una composición farmacéutica de liberación controlada que contenga este polvo, y la presentación de un método de fabricación de este polvo o una composición farmacéutica de liberación controlada que contenga este polvo.

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención sabían que se encontrarían muchos problemas y de manera realista la manufactura es difícil durante la fabricación de un polvo para la liberación controlada por el sistema acuoso mediante el uso de partículas de poli(óxido de etileno) cuando se emplea el método de granulación por vía húmeda con un aglutinante convencional. Esto es, por ejemplo, no se pueden fabricar un polvo que sea apropiado para la formación de comprimidos puesto se encuentran diversos problemas diversos. Por ejemplo, cuando se utiliza un aglutinante que tiene fuerza de unión, pero muestra escasa plasticidad, tal como el PVP, la granulación prosigue demasiado lejos y se obtienen partículas de polvo con un alto volumen específico y poca fluidez, cuando se utiliza un sacárido que tiene energía para aumentar la viscosidad y fuerza de unión pero forma hilos durante el secado por pulverización, tal como el sorbitol, o se utiliza un tensioactivo que tiene plasticidad pero muestra escasa fuerza de unión, tal como el polisorbato, se produce un polvo con un diámetro de partícula pequeño (el polvo se rompe adicionalmente en partículas muy finas) y se convierte en un polvo que tiene una fuerte tendencia a ser dispersado y por lo tanto, se obstaculiza la formación de comprimidos, y similares.

Por lo tanto, los autores de la presente invención descubrieron que cuando se añade una parte del polietilenglicol (también PEG de aquí en adelante) que se utiliza como un potenciador de gelificación (base hidrófila) de los componentes de la preparación farmacéutica de liberación sostenida formadora de hidrogel mencionada anteriormente a una suspensión del fármaco y esta suspensión se pulveriza sobre poli(óxido de etileno), el poli(óxido de etileno) con una alta viscosidad no se convierte en hilos y puede tener un tamaño de polvo que tiene propiedades (volumen específico, y similares) adecuadas para la formación de comprimidos. Sorprendentemente, los autores de la presente invención descubrieron que incluso si una suspensión que contiene una dosis baja del fármaco se pulveriza, la preparación farmacéutica de liberación controlada que consiste de este producto secado por pulverización es una preparación farmacéutica con mayor uniformidad de contenido.

Como resultado de intensos estudios adicionales centrados en el poli(óxido de etileno), los autores de la presente invención descubrieron que cuando se utilizan el poli(óxido de etileno) de una viscosidad elevada y PEG en forma sólida para el granulador de lecho fluido y se pulveriza sobre esto una solución acuosa del fármaco, se puede

producir un producto de poli(óxido de etileno) dimensionado que muestra propiedades adecuadas para la formación de comprimidos, al igual que con el método anteriormente mencionado, y que la preparación farmacéutica de liberación controlada obtenida mediante la formación de comprimidos de este producto dimensionado presenta uniformidad superior del contenido.

Por otra parte, los autores de la presente invención también descubrieron que se obtienen partículas de polvo con propiedades de poli(óxido de etileno) que son apropiadas para la formación de comprimidos, y una preparación farmacéutica de liberación controlada con una excelente uniformidad de contenido que se obtiene mediante la formación de comprimidos de estas partículas de polvo de poli(óxido de etileno) cuando se utilizan hidroxipropilmetilcelulosa (también HPMC en lo sucesivo), hidroxipropilcelulosa (también HPC en lo sucesivo) o metilcelulosa (también MC en lo sucesivo) de un grado de viscosidad específico como con PEG.

Los detalles de este mecanismo aún no están claros. El propio producto de poli(óxido de etileno) es un polvo que es un agregado de partículas muy finas y cuando se utiliza agua, éste se divide en partículas finas, o por otra parte, proseguirá una marcada granulación. Sin embargo, se plantea la hipótesis de que mediante la selección y el uso de una sustancia específica con la plasticidad y la fuerza de unión adecuadas, las propias partículas de poli(óxido de etileno) se vuelven unir con las partículas de polvo de poli(óxido de etileno) que tienen propiedades adecuadas para la formación de comprimidos y de ese modo son dimensionadas. El polvo de poli(óxido de etileno) de la presente invención también se denominará en lo sucesivo producto dimensionado de poli(óxido de etileno) o simplemente producto dimensionado.

La presente invención se basa en esta serie de descubrimientos, presentando

1. una composición farmacéutica para la liberación controlada que comprende un producto dimensionado, que comprende (a) un fármaco, (b) poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000 o más, y (c) un agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno) y en donde de dichos tres componentes, al menos el agente de control de tamaño (c) se dispersa de manera uniforme en el poli(óxido de etileno) (b),

2. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde (c) el agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno) es uno o dos o más seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol que es sólido a temperatura ordinaria, hidroxipropilmetilcelulosa de 2 a 15 mPa·s (2% p/v), hidroxipropilmetilcelulosa de 2 a 10 mPa·s (2% p/v), y metilcelulosa de 2 a 15 mPa·s (2% p/v),

3. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de (c) agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno) es de 0,5 a 60% en peso por poli(óxido de etileno) (b),

4. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde cuando se selecciona polietilenglicol como (c) agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno), la cantidad es de 0,5 a 60% en peso por unidad de la preparación farmacéutica,

5. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de poli(óxido de etileno) (b) es de 10 a 95% en peso por unidad de la preparación farmacéutica,

6. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de poli(óxido de etileno) (b) que se añade es de al menos 70 mg por unidad de la preparación farmacéutica,

7. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde peso molecular promedio de viscosidad del poli(óxido de etileno) (b) es de 5.000.000 o superior,

8. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, que comprende adicionalmente una base hidrófila,

9. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 8 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de agua requerida para disolver 1 g de la base mencionada anteriormente es de 5 ml o menos ($20 \pm 5^\circ\text{C}$),

10. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 9 mencionado anteriormente, en donde la base hidrófila es polietilenglicol, sacarosa, o polivinilpirrolidona,

11. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 8 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de la base hidrófila es de 5 a 80% en peso por unidad de la preparación farmacéutica,

12. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con los apartados 1 u 8 mencionados anteriormente, que comprende, adicionalmente óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo,

13. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 12 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de óxido férrico amarillo y/u óxido férrico es de 0,3 a 20% en peso por poli(óxido de etileno),

14. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de fármaco es 85% en peso o menos por unidad de la preparación farmacéutica,
- 5 15. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 14 mencionado anteriormente, en donde la cantidad de fármaco es 10% en peso o menos por unidad de la preparación farmacéutica,
16. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de los apartados 1 a 15 mencionados anteriormente, en donde el fármaco es hidrocloreuro de tamsulosina,
- 10 17. una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con el apartado 1 mencionado anteriormente que no comprende esencialmente ningún disolvente orgánico, y
18. un polvo que contiene poli(óxido de etileno) para composiciones farmacéuticas de liberación controlada, que contiene poli(óxido de etileno) (b) con un peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000 o superior, y (c) un agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno) y en donde al menos el agente de control de tamaño (c) se dispersa de manera uniforme en el poli(óxido de etileno) (b).
- 15 19. un producto dimensionado según la reivindicación 18, en donde (c) un agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno) es uno o dos o más seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol que es sólido a temperatura ordinaria, hidroxipropilmetil celulosa de 2 a 15 mPa·s (2% p/v), hidroxipropilmetilcelulosa de 2 a 10 mPa·s (2% p/v), y metilcelulosa de 2 a 15 mPa·s (2% p/v),
- 20 20. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la cantidad de (c) un agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno) es de 0,5 a 60% en peso por poli(óxido de etileno) (b),
21. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde cuando se selecciona polietilenglicol como (c) un agente de control de tamaño para (b) poli(óxido de etileno), la cantidad es de 0,5 a 60% en peso por unidad de la preparación farmacéutica,
- 25 22. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la cantidad de poli(óxido de etileno) (b) es de 10 a 95% en peso por unidad de la preparación farmacéutica,
23. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la cantidad de poli(óxido de etileno) (b) que se añade es de al menos 70 mg por unidad de la preparación farmacéutica,
24. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el peso molecular promedio de viscosidad de poli(óxido de etileno) (b) es de 5.000.000 o superior,
- 30 25. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende adicionalmente una base hidrófila,
26. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la cantidad de agua requerida para disolver 1 g de dicha base es de 5 ml o menos ($20 \pm 5^\circ\text{C}$),
- 35 27. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la base hidrófila es polietilenglicol, sacarosa, o polivinilpirrolidona,
28. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la cantidad de base hidrófila es de 5 a 80% en peso por unidad de la preparación farmacéutica,
29. un producto dimensionado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25, que comprende adicionalmente óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo,
- 40 30. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la cantidad de óxido férrico amarillo y/u óxido férrico es de 0,3 a 20% en peso por poli(óxido de etileno),
31. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende adicionalmente un fármaco,
32. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18 o 31, en donde la cantidad de fármaco es 85% en peso o menos por unidad de la preparación farmacéutica,
- 45 33. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la cantidad de fármaco es 10% en peso o menos por unidad de la preparación farmacéutica,
34. un producto dimensionado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 33, en donde el medicamento es hidrocloreuro de tamsulosina,
- 50 35. un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 18, que no comprende esencialmente ningún disolvente orgánico,
36. un uso de un producto dimensionado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 35 como base para la preparación de liberación controlada.

55 El Folleto de la Publicación Internacional Núm. 92/10169 (correspondiente a la Patente Japonesa Núm. 3239319) describe la invención que se refiere a un método de fabricación de una forma de dosificación de liberación sostenida para uso oral, que utiliza un componente de gel de matriz hidrófila como base, que se lleva a cabo mediante el uso de una solución acuosa que contiene soluto al 20 - 50%, que se selecciona entre uno o más de un poli-alcohol o polivinilpirrolidona, que es capaz de convertirse en gel cuando se administra por vía oral a un mamífero tal como un ser humano, en donde el componente formador de gel es hidroxipropilmetilcelulosa que tiene varias clases de grado

60 de viscosidad, en donde la fabricación de gránulos húmedos previene la gelificación de la hidroxipropilmetilcelulosa durante el procedimiento de granulación. Dicho folleto también describe la granulación por vía húmeda mediante la utilización de granulación con el fin de elaborar gránulos obtenidos mediante granulación triturable como método de granulación para la HPMC. Sin embargo, la presente invención no es una tecnología referente al método de granulación por vía húmeda, pero describe un método para redimensionar la granulación volviendo a unir partículas

microscópicas de poli(óxido de etileno) que se divide mediante pulverización de agua, que adopta una apariencia muy parecida a la de un hilo.

5 El "dimensionamiento" en la presente Memoria descriptiva es diferente de la operación parcial de "granulación" que es llevada a cabo normalmente por personas en este campo, y también es diferente del procedimiento mediante el cual una porción de un tamaño específico se extrae mediante una operación de tamizado, y similares.

10 La "granulación" en la presente Memoria descriptiva significa una serie de operaciones parciales por medio de las cuales un producto granulado de buena uniformidad es fabricado uniendo partículas entre sí con el fin de mejorar la adherencia y la dispersión de polvo fino. En particular, cuando se va a fabricar una preparación farmacéutica con una dosis baja de fármaco y una buena uniformidad de contenido, el fármaco se pulveriza por separado por sí mismo, o se pulveriza después de mezclarlo con algunos de los aditivos para elaborar partículas finas con el fin de garantizar la uniformidad de contenido. A continuación, se lleva a cabo un procedimiento de granulación utilizando generalmente un granulador de lecho fluido. En consecuencia, el crecimiento de las partículas es promovido por la
15 "granulación" y por lo tanto, se fabrica un polvo con un diámetro de partícula grande y gran volumen específico.

20 En contraste con esto, el "dimensionamiento" consiste en una serie de procedimientos parciales por medio de los cuales se pulveriza agua sobre el polvo de poli(óxido de etileno) (también POE en lo sucesivo) con una alta viscosidad (producto comercial) que se utiliza en la presente invención para la fabricación de partículas de polvo (producto dimensionado) que tienen un diámetro de partícula predeterminado y un volumen específico predeterminado. En detalle, están contenidos los "productos dimensionados de poli(óxido de etileno) (también productos dimensionados de POE en lo sucesivo)", por ejemplo, en contraste con el caso en el que parte o la totalidad de las partículas se desmenuzan en partículas muy finas cuando se pulveriza agua sobre un polvo de POE (productos comerciales) utilizado en la presente invención y se convierten en productos en polvo que está unidos
25 irregularmente después del secado, el caso en el que se utiliza el agente de dimensionamiento de poli(óxido de etileno) utilizado en la presente invención, el polvo de POE es dimensionado a la partícula de polvo que muestra el intervalo de tamaño de partícula específico y el intervalo específico de volumen específico como resultado de que se evita que el polvo de POE se desmenuce en partículas muy finas y/o como resultado de la re-aglutinación en forma esférica durante el secado, y similares. Es decir, el "dimensionamiento" en la presente memoria descriptiva significa una serie de operaciones individuales, no por medio de las cuales crecen las partículas de POE, sino por medio de las cuales las partículas muy finas de POE que han sido desmenuzadas mediante pulverización con agua se re-aglutinan durante el secado y vuelven formar un polvo de un tamaño y un volumen específico apropiado para la formación de comprimidos.

35 El "diámetro de partícula" en la presente memoria descriptiva está representado por el diámetro medio de partícula definido como el diámetro de partícula promedio del 50% cumulativo del polvo (μm) y la cantidad de polvo fino (%) de $75 \mu\text{m}$ o menor. El volumen específico está representado por el volumen por unidad de peso del polvo (ml/g).

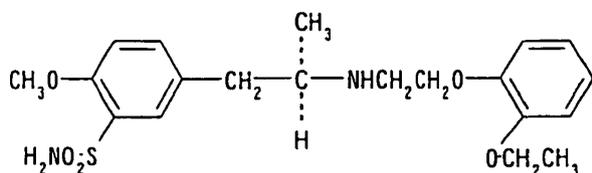
40 "No comprende esencialmente ningún disolvente orgánico" o "no utiliza esencialmente ningún disolvente orgánico" en la presente memoria descriptiva significa además del hecho de que el agua sólo se utiliza siempre como disolventes, el disolvente orgánico permanece y/o se utiliza dentro de un intervalo que es farmacéuticamente aceptable, o el disolvente orgánico permanece y/o se utiliza dentro del intervalo de las normas ambientales. En esta medida, no se excluyen composiciones que comprenden disolvente orgánico dentro de un intervalo que sea farmacéuticamente aceptable o dentro de un intervalo que no exceda las normas ambientales.
45

La composición farmacéutica de liberación controlada o el producto dimensionado de la presente invención se describirán ahora en detalle:

50 No existen restricciones concretas con respecto al fármaco utilizado en la presente invención siempre que sea un ingrediente activo que sea eficaz en términos de tratamiento o en términos de prevención. Los ejemplos de este fármaco son los anti-inflamatorios, antipiréticos, analgésicos o anticonvulsivos, tales como indometacina, diclofenaco, diclofenaco sódico, codeína, ibuprofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, mepirizol, aspirina, etenzamida, acetaminofeno, aminopirina, fenacetina, butilbromuro de escopolamina, morfina, etomidrina, pentazocina, fenoprofeno cálcico, naproxeno, celecoxib, valdecoxib y tramadol fármacos anti-reumáticos como etodolaco,
55 fármacos contra la tuberculosis, tales como isoniazida y hidrocloreto de etambutol, fármacos para el tratamiento de trastornos circulatorios, tales como nitrato de isosorbida, nitroglicerina, nifedipina, hidrocloreto de barnidipina, hidrocloreto de nicardipina, dipiridamol, amrinona, hidrocloreto de indenolol, hidrocloreto de hidralazina, metildopa, furosemida, espironolactona, nitrato de guanetidina, reserpina, hidrocloreto de amotrolol, lisinopril, metoprolol, pirocarbina, y talsaltan, neurolépticos tales como hidrocloreto de clorpromazina, hidrocloreto de amitriptilina,
60 nemonaprida, haloperidol, hidrocloreto de moperona, perfenazina, diazepam, lorazepam, clordiazepóxido, azinazolam, alprazolam, metilfenidato, milnasipran, peroxetina, risperidona, y valproato de sodio, antieméticos, tales como metoclopramida, hidrocloreto de ramosetrón, hidrocloreto de granisetron, hidrocloreto de ondansetrón, hidrocloreto de azasetrón, y antihistamínicos tales como maleato de clorfeniramina y hidrocloreto de difenhidramina, vitaminas, tales como nitrato de tiamina, acetato de tocoferol, cicotiamina, fosfato de piridoxal, cobamamida, ácido

ascórbico, y nicotinamida, fármacos para la gota tales como alopurinol, colchicina, y probenecida, fármacos para la enfermedad de Parkinson, tales como levodopa y selegilina, sedantes hipnóticos como el amobarbital, bromovalerilurea, midazolam e hidrato de cloral, fármacos anti-tumores malignos como fluorouracilo, carmofur, hidroclicloruro de acralvidina, ciclofosfamida y tiodepa, fármacos contra la alergia, tales como pseudoefedrina y terfenadina, fármacos utilizados como descongestivos tales como fenilpropanolamina y efedrina, fármacos utilizados para la diabetes tales como acetohexamida, insulina, torbutamide, desmopresina, y glipizina, diuréticos como hidrocliclorotiazida, politiazida y triamtereno, broncodilatadores como aminofilina, fumarato de formoterol y teofilina, antitusivos, tales como el fosfato de codeína, noscapina, fosfato de dimemorfanó y dextrometorfano, fármacos antiarrítmicos, tales como nitrato de quinidina, digitoxina, hidroclicloruro de propafenona y procainamida anestésicos tópicos, tales como aminobenzoato de etilo, lidocaína e hidroclicloruro de dibucaína, fármacos contra la epilepsia como fenitoína, etosuximida y primidona, corticosteroides sintéticos, tales como hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, y betametasona, fármacos para el tracto digestivo, tales como famotidina, hidroclicloruro de ranitidina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, tepreson, pravatol, ácido 5-aminosalicílico, sulfatalazina, omeprazol, lansoprazol y, fármacos para el sistema nervioso central, tales como indeloxazina, idepenon, hidroclicloruro de tiaprida, hidroclicloruro de bifemelán, y homopantotenato cálcico, fármacos para el tratamiento de la hiperlipidemia, tales como pravastatina sódica, simvastatina, lovastatina y atorvastatina, antibióticos tales como ampicilina, hidroclicloruro de ftalidilo, cefotetán, josamicina y, fármacos para la HPB tales como tamsulosina, mesilato de doxazosina, hidroclicloruro de terazosina, y fármacos anti-asmáticos, tales como pranlukast, zafirlukast, albuterol, ambroxol, budesonida, y reperbutenol, fármacos utilizados para mejorar la circulación periférica de los derivados de prostaglandina I tales como beraprost sódico, anticoagulantes, fármacos hipotensores, fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca, fármacos utilizados para tratar las diversas complicaciones de la diabetes, fármacos utilizados para tratar las úlceras gástricas, fármacos utilizados para tratar úlceras en la piel, fármacos utilizados para tratar la hiperlipidemia, fármacos contra el asma, y similares. El fármaco se puede utilizar en forma libre o como en forma de una sal que es farmacéuticamente aceptable. Por otra parte, se puede utilizar uno o una combinación de dos o más fármacos. Además, se obtienen incluso mejores resultados de la presente invención cuando se utiliza una muy pequeña cantidad de ingrediente activo que es eficaz en términos de tratamiento o la prevención o de un medicamento que es eficaz a dosis bajas y es ligeramente soluble en agua como medicamento de la presente invención. De los fármacos anteriormente mencionados, tamsulosina es particularmente preferida como medicamento.

El nombre químico de la tamsulosina es (R)(-)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida y está representado por la siguiente fórmula estructural. Fue descrita por primera vez junto con sus sales farmacéuticamente aceptables en la Patente Japonesa Kokai Núm. Sho 56(1981)-110665.



Se sabe que la tamsulosina y sus sales tienen actividad bloqueadora del receptor de adrenalina α_{1A} , en otras palabras, la misma hidroclicloruro (hidroclicloruro de tamsulosina) tiene la capacidad de bloquear el receptor α_1 de la uretra y de la próstata y por lo tanto es un fármaco popular para reducir la presión aplicada a la próstata a lo largo de la curvatura de presión en el interior de la uretra y para la mejora de la disuria que acompaña a la prostatomegalia. El hidroclicloruro de tamsulosina es también un fármaco que es clínicamente muy útil ya que se ha reconocido como clínicamente eficaz para el tratamiento de trastornos del tracto urinario inferior.

La tamsulosina y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse fácilmente mediante el método de fabricación formulado en las Patentes Japonesas Kokai Núm. Sho 56-110665 y Núm. Sho 62-114952, fabricándolas de acuerdo con este método.

La tamsulosina puede formar un ácido farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de base con una amplia variedad de sales y bases inorgánicas y orgánicas. Tales sales son también parte de la presente invención. Los ejemplos son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, sales de ácidos orgánicos, tales como ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, y ácido succínico, sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, y sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio. Los hidroclicloruros son los más preferidos en la presente invención y estas sales pueden ser fabricadas mediante métodos convencionales.

La cantidad de fármaco que se añade se selecciona usualmente según sea necesario y se utiliza según sea necesario dependiendo del tipo de fármaco y el uso médico (indicaciones), y no hay restricciones especiales siempre que sea la cantidad que es eficaz en términos de tratamiento o la prevención. Un medicamento que es eficaz en dosis muy pequeñas (fármaco de dosis baja) es particularmente preferido debido a que los efectos deseados de la

presente invención son incluso mejores. Sin embargo, se puede suponer fácilmente que la uniformidad de contenido, se puede lograr incluso con medicamentos que son eficaces a dosis altas (fármacos de dosis altas), y por lo tanto, no existen restricciones concretas con respecto a la cantidad de fármaco que se añade. Esta cantidad que se añade se ilustra más adelante utilizando una preparación farmacéutica de liberación sostenida de hidrogel. Sin embargo, es preferiblemente de 85% en peso o menos, más preferiblemente 80% en peso o menos, más preferiblemente 50% en peso, y más aún más preferiblemente de 10% en peso o menos, de la preparación farmacéutica total. Es 1% en peso o menos cuando el fármaco es tamsulosina. La dosis de tamsulosina o su sal farmacéuticamente aceptable se determina según sea necesario de acuerdo con el caso individual teniendo en cuenta la vía de administración, los síntomas de la enfermedad, la edad y el sexo del sujeto de administración, y similares. La dosis de hidrocloreuro de tamsulosina es normalmente de aproximadamente 0,1 mg a 1,6 mg/día de ingrediente activo a un adulto mediante administración oral y esta se administra por vía oral una vez al día.

No hay restricciones especiales al poli(óxido de etileno) (también POE de aquí en adelante) que se utiliza en la presente invención siempre que sea uno con el que se pueda controlar la liberación de fármaco de la preparación farmacéutica de liberación controlada que contiene POE como la base de liberación sostenida. Los ejemplos de este POE son POLYOX® WSR-303 (peso molecular promedio de viscosidad 7.000.000, viscosidad de 7.500 a 10.000 mPa·s (milipascal segundo: en una solución acuosa al 1% P/V a 25°C), Polyox® WSR Coagulant (peso molecular promedio de viscosidad de 5.000.000, viscosidad de 5.500 a 7.500 mPa·s (en una solución acuosa al 1% P/V a 25°C)), POLYOX® WSR-301 peso molecular promedio de viscosidad (peso molecular promedio de viscosidad de 4.000.000, viscosidad de 1.650 a 5.500 mPa·s (en una solución acuosa al 1% P/V a 25°C)), y POLIOX WSR® N-60K (peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000, viscosidad de 2.000 a 4.000 mPa·s (en una solución acuosa al 2% P/V a 25°C) (todos fabricados por The Dow Chemical Company), ALKOX® E-75 (peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000 a 2.500.000, viscosidad de 40 a 70 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)), ALKOX® E-100 (peso molecular promedio de viscosidad 2.500.000 a 3.000.000, viscosidad de 90 a 110 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)), ALKOX® E-130 (peso molecular promedio de viscosidad de 3.000.000 a 3.500.000, viscosidad de 130 a 140 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)), ALKOX® E-160 (peso molecular promedio de viscosidad de 3.600.000 a 4.000.000, una viscosidad de 150 a 160 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)), y ALKOX® E-240 (peso molecular promedio de viscosidad de 4.000.000 a 5.000.000, una viscosidad de 200 a 240 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C) (todos fabricados por Meisei química Works, Ltd.), y POE-8 (peso molecular promedio de viscosidad de 1.700.000 a 2.200.000, una viscosidad de 20 a 70 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)), POE-15 peso molecular promedio de viscosidad de 3.300.000 a 3.800.000, viscosidad de 130 a 250 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)), y POE-18 (peso molecular promedio de viscosidad de 4.300.000 a 4.800.000, una viscosidad de 250 a 480 mPa·s (en una solución acuosa al 0,5% P/V a 25°C)) (todos ellos fabricados por Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd.). De éstos, se prefiere POE con una alta viscosidad en el momento de la gelificación o con un alto peso molecular promedio de viscosidad. Se prefiere POE con una viscosidad de 2.000 mPa·s o superior en una solución acuosa al 2% (25°C) o con un peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000 a 10.000.000. Se prefiere adicionalmente POE con un peso molecular promedio de viscosidad de 4.000.000 a 10.000.000 y aquel que tiene un peso molecular promedio de viscosidad de 5.000.000 a 10.000.000. Es óptimo POE con un peso molecular promedio de viscosidad de 7.000.000 (por ejemplo, POLYOX® WSR-303). Se pueden utilizar uno o una combinación de dos o más POE de diferentes pesos moleculares, grados, y similares.

No hay restricciones especiales con respecto a la cantidad de poli(óxido de etileno) añadido con tal que la cantidad con la que se pueda controlar usualmente la liberación del fármaco a partir de la preparación farmacéutica de liberación sostenida que forma el hidrogel. Sin embargo, se prefiere que sea de 10 a 95% en peso por preparación farmacéutica total, y se prefiere adicionalmente de 15 a 90% en peso por preparación farmacéutica total. Por otra parte, la cantidad de POE que se añade es preferiblemente de 70 mg o más, más preferiblemente de 100 mg o más, aún más preferiblemente de 150 mg o más, por 1 unidad de la preparación farmacéutica. Si el fármaco es hidrocloreuro de tamsulosina, la cantidad de POE añadida es preferiblemente de 100 mg a 300 mg, más preferiblemente de 150 mg a 250 mg, aún más preferiblemente de 200 mg. Una preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimido) que se ha fabricado utilizando esta cantidad de POE con un peso molecular promedio de viscosidad de 7.000.000 (por ejemplo, POE con la marca Polyox WSR-303), de entre los tipos de POE anteriormente mencionados proporcionará efectos notables como preparación farmacéutica de liberación controlada.

No hay restricciones especiales con respecto al agente de control de tamaño para el poli(óxido de etileno) que se utiliza en la presente invención siempre que sean partículas de polvo que sean adecuadas para la formación de comprimidos POE de una alta viscosidad con un sistema acuoso. Este agente de control de tamaño es una sustancia que tiene la plasticidad adecuada y capacidad de unión. El polietilenglicol sólido (PEG de aquí en adelante), los grados de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC de aquí en adelante), hidroxipropilcelulosa (HPC de aquí en adelante), y metilcelulosa (MC de aquí en adelante), y similares se proporcionan como este agente de control de tamaño. Este agente de control de tamaño se puede utilizar disuelto y/o suspendido en el agua. Por otra parte, debido a que los efectos mencionados anteriormente pueden ser logrados con PEG disolviendo parte del PEG en forma sólida con alta solubilidad en agua utilizando agua pulverizada, éste se

puede utilizar como agente de control de tamaño de POE de la presente invención, incluso si se añade en forma sólida.

5 El PEG que es sólido a temperatura ordinaria (PEG4000, PEG6000, PEG8000) se prefiere como PEG. Se proporcionan específicamente Macroglol 4000 (Farmacopea Japonesa, peso molecular de 2600 a 3800, marca: Macroglol 4000/Sanyo Chemical Industries, Ltd., NOF Corporation, Lion Corporation, y similares), Macroglol 6000 (Farmacopea Japonesa, peso molecular de 7300 a 9300, marca: Macroglol 6000/Sanyo Chemical Industries, Ltd., NOF Corporation, Lion Corporation, y similares), Macroglol 20000 (Farmacopea Japonesa, peso molecular de 15.000 a 25.000, marca: Macroglol 20000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd., NOF Corporation, Lion Corporation, y similares), Polietilenglicol 8000 (USP/NF, peso molecular de 7000 a 9000, marca: Polietilenglicol 8000/The Dow Chemical Company, y similares), y similares. Se prefieren los grados de baja viscosidad de HPCM (viscosidad de 2 a 15 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C). Se proporcionan específicamente las marcas TC-5E (viscosidad de 3 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), TC-5R (viscosidad de 6 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), TC-5S (viscosidad de 15 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Methocel E3 (viscosidad de 3 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, The Dow Chemical Company), Methocel E5 (viscosidad de 5 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, The Dow Chemical Company), Methocel E15 (viscosidad de 15 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, The Dow Chemical Company), y similares. Los grados de baja viscosidad (viscosidad de 2 a 10 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C) se prefieren como HPC. Se proporcionan específicamente las marcas HPC-SSL (viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Nippon Soda Co., Ltd.), HPC-SL (viscosidad de 2,0 a 2,9 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Nippon Soda Co., Ltd.), HPC-L (viscosidad de 6,0 a 10,0 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Nippon Soda Co., Ltd.), y similares. Los grados de baja viscosidad (viscosidad de 2 a 15 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C) se prefieren como MC. Se proporcionan específicamente la marca Methocel A15-LV (viscosidad de 15 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, The Dow Chemical Company), Metolose SM4 (viscosidad de 4 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Metolose SM15 (viscosidad de 15 mPa·s, solución acuosa al 2% P/V, 20°C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y similares.

30 Se prefieren adicionalmente PEG y/o HPMC como agente de control de tamaño para el poli(óxido de etileno), y PEG es el agente de control tamaño ideal de la presente invención, incluso si se añade en forma de polvo. Se pueden utilizar uno o una combinación de dos o más agentes de control de tamaño de la presente invención. Se proporcionan el método por el cual el agua o una solución acuosa que contiene un aglutinante se pulveriza después de la mezcla física, el método por el cual se pulveriza una solución acuosa que contiene un agente de control de tamaño, y similares como el estado en el que se utiliza el agente de control de tamaño.

35 No hay restricciones especiales a la cantidad de agente de control de tamaño de poli(óxido de etileno) que se utiliza siempre que sea la cantidad que pueda dimensionar POE con un sistema acuoso. Por lo general, es de 0,5 a 60% en peso por unidad de la preparación farmacéutica. Cuando se pulveriza PEG como agente de control de tamaño de la presente invención en forma de una solución acuosa, la cantidad es preferiblemente de 0,5 a 3% en peso, aún más preferiblemente de 1 a 2% en peso, por unidad de la preparación farmacéutica. Cuando se pulveriza una sustancia distinta de PEG como agente de control de tamaño de la presente invención en forma de una solución acuosa, la cantidad es preferiblemente de 0,5 a 3% en peso, aún más preferiblemente de 1 a 2% en peso, por unidad de la preparación farmacéutica. Por otra parte, cuando se usa PEG como un agente de control de tamaño sólido, la cantidad es preferiblemente de 5 a 60% en peso, aún más preferiblemente de 10 a 30% en peso.

45 La cantidad de sustancia distinta de PEG como agente de control de tamaño que se utiliza en la forma de una solución acuosa es pequeña en comparación con la cantidad que se utiliza por lo general como un aglutinante (3 a 5% en peso). Si se utiliza menos de 0,5% en peso, habrá problemas ya que no se realizará el dimensionamiento deseado y habrá una gran cantidad de polvo fino, habrá una reducción en la uniformidad del contenido de fármaco, se producirá adicionalmente un polvo con escasa fluidez, y similares. Si la cantidad es mayor de 3% en peso, granulación proseguirá hasta un grado demasiado grande y, como resultado, la fluidez del polvo disminuirá, el polvo será demasiado grande, será necesario volver a pulverizar después del secado, y similares, y como resultado, existe la preocupación de que permanecerán los problemas con la uniformidad del contenido de fármaco.

55 No hay restricciones especiales con respecto a la composición farmacéutica de liberación controlada de la presente invención, con tal que se trate de una composición farmacéutica, particularmente una preparación farmacéutica, con la que se controle la liberación del fármaco. La preparación farmacéutica de liberación sostenida de hidrogel del Folleto de la Publicación Internacional Núm. 94/06414 es un ejemplo de esta composición farmacéutica de liberación controlada (en particular, una preparación farmacéutica de liberación controlada). El preparación farmacéutica de liberación sostenida de hidrogel mencionada anteriormente consiste en un fármaco, un potenciador de la gelificación con una solubilidad específica (base hidrófila), y POE de un peso molecular específico como componentes estructurales básicos. Por otra parte, cuando se utiliza POE como preparación farmacéutica de liberación controlada, se añaden óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo como estabilizadores de POE, tal como se formula en el Folleto de la Publicación Internacional Núm. 01/10466. El mecanismo de liberación del fármaco es como se formula en el Folleto de la Publicación Internacional Núm. 94/06414 con cualquier preparación farmacéutica. Eso es, la

preparación farmacéutica de liberación controlada absorbe el agua durante su estancia en el tracto digestivo superior hasta experimentar una gelificación sustancialmente completa (70% o superior, preferentemente 80% o superior) y a continuación se mueve al tracto digestivo inferior a medida que la superficie de la preparación farmacéutica se erosiona y el fármaco continúa siendo liberado con la erosión. Por lo tanto, se llevan a cabo una buena y continua liberación y absorción del fármaco, incluso en el colon con un pequeño contenido de agua. La composición farmacéutica de liberación controlada o preparación farmacéutica de liberación sostenida de hidrogel también pueden contener cargas farmacéuticas según sea necesario.

Cuando la preparación farmacéutica de liberación controlada de la presente invención contiene adicionalmente una base hidrófila, no existen restricciones especiales con respecto a la base hidrófila (potenciador de la gelificación) requerida en la presente invención siempre que se pueda disolver antes de que el POE que se requiere en la presente invención se gelifique. La cantidad de agua necesaria para disolver 1 g de esta base hidrófila es preferiblemente 5 ml o menos ($20 \pm 5^\circ\text{C}$), aún más preferiblemente 4 ml o menos (misma temperatura). Polímeros hidrófilos tales como polietilenglicol (por ejemplo, Macrogol 400, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol y 20000 (todos fabricados por NOF Corporation)) y polivinilpirrolidona (por ejemplo, PVP[®] K30 (BASF)), alcoholes de azúcar tales como D-sorbitol y xilitol, sacáridos tales como sacarosa, maltosa, lactulosa, D-fructosa, dextrano (por ejemplo, dextrano 40), y glucosa, agentes tensioactivos tales como aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (por ejemplo, Cremophor[®] RH40 (BASF), HCO-40, HCO-60 (Nikko Chemicals), polioxietilenglicol y polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic[®]F68 (Asahi Denka Co., Ltd.) y ésteres de ácidos grasos superiores de polioxietilensorbitán (por ejemplo, Tween 80 (Kanto Kagaku Co., Ltd.), sales tales como cloruro de sodio y cloruro de magnesio, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como glicina, β -alanina, e hidrocloreuro de lisina, y aminosacáridos tales como meglumina se proporcionan como ejemplos de la base hidrófila. Se prefieren polietilenglicol, sacarosa, y polivinilpirrolidona y se prefiere adicionalmente el polietilenglicol (especialmente Macrogol 6000 y macrogol 8000). En la presente invención se pueden utilizar una o una combinación de dos o más bases hidrófilas.

La cantidad de base hidrófila (potenciador de la gelificación) que se utiliza es preferiblemente de 5 a 80% en peso por preparación farmacéutica total, aún más preferiblemente de 5 a 60% en peso por preparación farmacéutica total. Además, cuando el potenciador de la gelificación sirve como lo que se denomina un agente de control de tamaño en la presente invención, la cantidad de potenciador de la gelificación se calcula como cantidad combinada.

Se prefiere añadir óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo como estabilizador de POE a la preparación farmacéutica de liberación controlada de la presente invención (Núm. USPS 9.629.405 (remitirse al correspondiente Folleto de la Publicación de Patente Internacional Núm. 01/10466)). La cantidad de este estabilizador es preferiblemente de 1 a 20% en peso, aún más preferiblemente de 3 a 15% en peso, por cantidad total de la preparación farmacéutica cuando se trata de una mezcla física en una matriz. Por ejemplo, la cantidad de óxido férrico rojo es preferiblemente de 5 al 20% en peso, aún más preferiblemente de 10 a 15% en peso, por cantidad total de la preparación farmacéutica. La cantidad de óxido férrico amarillo es preferiblemente de 1 a 20% en peso, aún más preferiblemente de 3 a 10% en peso. Cuando se añade con un recubrimiento de película, la cantidad es preferiblemente de 0,3 a 2%, aún más preferiblemente de 0,5 a 1,5%, por peso de comprimido. La concentración de óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo que está presente en la película en este caso es preferiblemente de 5 a 50%, aún más preferiblemente de 10 a 20%. La "mezcla física en una matriz" utilizada en la presente memoria se define como un medio con el que, por ejemplo, el fármaco, poli(óxido de etileno) y el óxido férrico mencionado anteriormente se dispersan de manera uniforme de modo que el fármaco y el óxido férrico mencionado anteriormente se dispersan uniformemente en el POE que se convierte en la base principal de la preparación farmacéutica de liberación controlada. Por otra parte, el "revestimiento de película" se define aquí por ejemplo como la disolución o suspensión del óxido férrico antes mencionada en una solución de polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa y comprimidos de revestimiento que se han preparado por separado con ésta en forma de una película delgada. El óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo de la presente invención se pueden encontrar en cualquier parte de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, el óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo pueden estar presentes en la película o película de revestimiento, en el producto de granulación de la granulación, o en la matriz (por ejemplo, cerca del poli(óxido de etileno)).

Se utilizan adicionalmente una variedad de cargas farmacéuticas según sea necesario con la composición farmacéutica de liberación controlada de la presente invención para elaborar una preparación farmacéutica. No hay restricciones especiales con respecto a estas cargas de fármacos siempre y cuando sean farmacéuticamente y farmacológicamente aceptables. Por ejemplo, se utilizan aglutinantes, agentes disgregantes, saborizantes amargos, agentes espumantes, edulcorantes artificiales, fragancias, lubricantes, agentes colorantes, estabilizantes, agentes tamponadores, y antioxidantes. Son ejemplos de aglutinantes hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), metil celulosa, y goma arábica. Son ejemplos del agente disgregante almidón de maíz, almidones, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa con un bajo grado de sustitución. Son ejemplos del saborizante amargo ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido málico. Un ejemplo del agente espumante es el bicarbonato de sodio. Son ejemplos de edulcorantes artificiales sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, stevia, y somatina. Son ejemplos de

5 fragancias limón, limón, naranja, y mentol. Son ejemplos de lubricantes estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico. Son ejemplos de agentes colorantes óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, colorantes alimentarios amarillos Núm. 4 y Núm. 5, colorantes alimentarios rojos Núm. 3 y Núm. 102, y colorante alimentario azul Núm. 3. Se confirma que el óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo
 10 tienen un efecto fotoestabilizador particularmente marcado sobre el hidrocloreuro de tamsulosina cuando se utiliza en preparaciones farmacéuticas de liberación controlada a las que se ha añadido hidrocloreuro de tamsulosina y estos agentes colorantes también se proporcionan en forma de fotoestabilizadores. La cantidad de agente colorante es por lo general una traza (una traza a 0,1% en peso). Sin embargo, cuando se añade como estabilizante, no hay restricciones especiales con respecto a la cantidad, siempre y cuando proporcione usualmente efectos
 15 estabilizadores como fotoestabilizador, pero es normalmente de 0,1 a 2% en peso, preferiblemente de 0,5 a 1% en peso. Se proporcionan como agentes tamponadores ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico y sus sales, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina, y sus sales, óxido de magnesio, óxido de zinc, hidróxido de magnesio, ácido fosfórico, ácido bórico y sus sales, y similares. Se proporcionan como ejemplos de antioxidantes ácido ascórbico, dibutilhidroxitolueno y galato de propilo. Se pueden añadir cantidades apropiadas de uno o una combinación de dos o más cargas farmacéuticas según sea necesario

El método de fabricación de la composición farmacéutica de liberación controlada o el producto dimensionado de la presente invención se describirá ahora en detalle:

20 Los procedimientos implicados en la fabricación de la composición farmacéutica de liberación controlada de la presente invención son esencialmente los siguientes:

- 25 (1) Procedimiento de pulverización y mezcla de componentes,
- (2) Procedimiento de suspensión y/o disolución del agente de control de tamaño POE (procedimiento de preparación de la solución de agente de control de tamaño)
- (3) Procedimiento de dimensionamiento y secado mediante el cual la solución de agente de control de tamaño que se preparó en el procedimiento antes mencionado (2) se pulveriza sobre POE de una alta viscosidad con un peso molecular de 2.000.000 o superior (procedimiento de preparación del producto de dimensionamiento de POE (partículas de polvo)
- 30 (4) Procedimiento de mezclado uniforme del producto de dimensionamiento de POE obtenido mediante el procedimiento (3) anteriormente mencionado y una carga farmacéuticamente aceptable
- (5) Procedimiento de moldeo

35 (1) Procedimiento de pulverización y mezcla de componentes

No hay restricciones especiales al equipo y los medios de este procedimiento, siempre y cuando se trate de un método por el cual la pulverización es por lo general farmacéuticamente posible. No existen restricciones especiales con respecto al equipo o los medios del procedimiento de mezclado de cada componente que sigue a la pulverización, siempre y cuando sea un método por el cual usualmente cada componente pueda ser mezclado farmacéuticamente de manera uniforme.

45 Son ejemplos del dispositivo de pulverización un molino de martillo, un molino de bolas, un dispositivo de pulverización de chorro, y un molino de coloides. No existen restricciones especiales con respecto a las condiciones de pulverización, siempre y cuando se seleccionen según sea necesario. Por ejemplo, en el caso del molino de martillos, el diámetro punzón del tamiz es normalmente de 0,5 a 5 mm, preferiblemente de 0,8 a 2 mm. La velocidad de alimentación de polvo es por lo general 50 a 500 g/minuto, preferiblemente de 100 a 200 g/minuto. Son ejemplos del dispositivo de mezclado un mezclador en V, un mezclador de cinta, un mezclador de recipiente, y un mezclador de agitación de alta cizalladura. No existen restricciones especiales con respecto a las condiciones de mezclado, siempre y cuando se seleccionen según sea necesario. Por ejemplo, en el caso de un mezclador de recipiente con una capacidad de 20 L, la velocidad de rotación es usualmente de 10 a 40 rpm, preferiblemente de 20 a 30 rpm. Se prefiere que cada componente se mezcle previamente utilizando un tamiz de, por ejemplo, malla 42 (abertura de 355 µm) para la pulverización de pre-tratamiento de cada componente.

55 (2) Procedimiento de suspensión y/o disolución del agente de control de tamaño de POE (procedimiento de preparación de la solución del agente de control de tamaño)

No existen restricciones concretas con respecto al equipo o los medios de este procedimiento con tal que sea un método mediante el cual el agente de control de tamaño puede ser disuelto y/o suspendido uniformemente.

60 El agitador magnético y mezclador de hélice son ejemplos del dispositivo suspensor (disolvente). No existen restricciones especiales con respecto a las condiciones para la preparación de la solución de agente de control de tamaño, siempre y cuando se seleccionen según sea necesario. No existen restricciones especiales con respecto a la concentración de la solución de agente de control de tamaño, con tal que sea la concentración del agente de control de tamaño que se pulverice mediante granulación en lecho fluido. Esta concentración es usualmente de 1 a

50% P/P, preferiblemente de 2 a 30% P/P. Con PEG es de 1 a 50% P/P, preferiblemente de 5 a 30% P/P. Con HPMC, que es de 1 a 20% P/P, preferiblemente de 2 a 10% P/P. Con HPC es de 1 a 20% P/P, preferiblemente de 2 a 10% P/P. Con MC es de 1 a 20% P/P, preferiblemente de 2 a 10% P/P.

5 (3) Procedimiento de dimensionamiento y secado mediante el cual se pulveriza la solución de agente de control de tamaño que se preparó en el procedimiento (2) anteriormente mencionado sobre POE de una alta viscosidad con un peso molecular de 2.000.000 o superior (procedimiento de preparación de producto dimensionado de POE (partículas de polvo)

10 No existen restricciones especiales con respecto al equipo o los medios de este procedimiento, siempre y cuando se trate de un método por medio del cual el POE con una alta viscosidad pueda ser dimensionado en condiciones húmedas utilizando una solución acuosa de un agente de control de tamaño de POE.

15 Los ejemplos del dispositivo de pulverización (método) son el método de granulación mediante agitación de alta cizalla, el método de granulación mediante trituración (pulverización), el método de granulación en lecho fluido, el método de granulación mediante extrusión, el método de granulación mediante volteo, y el método de granulación mediante pulverización, o un dispositivo para la utilización de uno de estos métodos. Se prefiere el método o el dispositivo de granulación en lecho fluido y el método o el dispositivo de granulación por volteo en lecho fluido es particularmente preferido debido a que es posible mezclar fácilmente y de manera uniforme un fármaco de dosis
20 baja y la base hidrófila con POE de una alta viscosidad.

25 Los ejemplos del dispositivo de dimensionamiento son el granulador de lecho fluido (por ejemplo, el dispositivo de revestimiento de flujo, Freund Industry Co., Ltd., el GPCG, Glatt Co., Ltd.), un dispositivo de granulación y recubrimiento equipado con un disco giratorio horizontal que tiene un parte plana de contacto con el polvo (por ejemplo, un granulador de fluidización centrífuga (por ejemplo, el granulador CF de Freund Industry Co., Ltd.), y un dispositivo de granulación y revestimiento que tiene una porción de aireación y en donde se coloca un disco giratorio con una superficie plana en la parte inferior del lecho fluido (por ejemplo, el flujo en espiral o recubridor de flujo con el recipiente del rotor, ambos fabricados por Freund Industry Co., Ltd.).

30 No existen restricciones especiales con respecto a la cantidad de agua durante el dimensionamiento con tal que sea la cantidad con la que agente de control de tamaño (y preferiblemente fármaco) puede ser disuelto y/o suspendido uniformemente (dispersado). Cuando el PEG se utiliza en forma sólida, no existen restricciones especiales con tal que sea la cantidad que puede cambiar el tamaño del POE.

35 Cuando se utiliza en forma líquida, es por lo general 10% en peso o menos, preferiblemente 8% en peso o menos, más preferiblemente 5% en peso o menos, por POE. No existen restricciones especiales con respecto al método de adición de agua durante el dimensionamiento, siempre y cuando se trate de un método mediante el cual no se produzca usualmente un producto no uniforme que consiste en masa de polvo agregado y polvo no tratado. Los ejemplos son el método de pulverización continua por medio del cual se añade continuamente agua y el método de
40 pulverización intermitente mediante el cual se establecen un procedimiento de secado y, adicionalmente, un procedimiento de agitación en algún lugar en el procedimiento de granulación.

45 No existen restricciones especiales con respecto a la velocidad con la que se añade el agua durante la granulación, siempre y cuando se trate de una velocidad con la que no se produce por lo general un producto no uniforme que consiste en masas de polvo en polvo agregado y no tratado. Por ejemplo, es normalmente de 0,1 a 1% en peso/min, preferiblemente de 0,2 a 0,8% en peso/min, más preferiblemente de 0,4 a 0,6% en peso/min, por POE en el caso de la granulación en lecho fluido.

50 No existen restricciones especiales con respecto a la temperatura del polvo durante el dimensionamiento siempre que sea una temperatura que no induzca la desnaturalización térmica del POE. Por ejemplo, es de 20°C al punto de fusión de POE (62 a 67°C), preferiblemente de 20°C a 50°C, más preferiblemente de 20°C a 35°C, idealmente 25°C a 30°C.

55 No existen restricciones especiales con respecto al equipo y los medios del procedimiento de secado, siempre y cuando se trate de un método mediante el cual se seque el producto dimensionado. Los ejemplos del dispositivo de secado son el granulador de lecho fluido (por ejemplo, el dispositivo de revestimiento de flujo, Freund Industry Co., Ltd., el GPCG, Glatt Co., Ltd.), un dispositivo de granulación y recubrimiento equipado con un disco giratorio horizontal que tiene una parte plana de contacto con el polvo (por ejemplo, un granulador de fluidización centrífuga (por ejemplo, el granulador CF de Freund Industry Co., Ltd.), y un dispositivo de granulación y revestimiento que
60 tiene una porción de aireación y en donde un disco giratorio con una superficie plana se coloca en la parte inferior del lecho fluido (por ejemplo, el revestidor de flujo en espiral o de flujo con contenedor del rotor, ambos fabricados por Freund Industry Co., Ltd.). No existen restricciones especiales con respecto a las condiciones de secado, siempre y cuando sean las condiciones en las que se secará usualmente un artículo dimensionado en el lecho fluido. Por ejemplo, cuando la temperatura de entrada de secado se fija a 50° y el secado se lleva a cabo hasta que la

temperatura del artículo de tamaño pasa a ser de 40°C, el secado del artículo dimensionado es casi completo. El método de secado por aireación y el método de secado a presión reducida también se pueden utilizar como método de secado.

- 5 Las partículas de polvo (producto dimensionado) que se obtienen pueden ser evaluadas mediante los siguientes métodos:

[Diámetro medio de partícula]

- 10 El "diámetro medio de partícula" significa el diámetro medio de partícula del 50% acumulado. El diámetro medio de partícula se puede determinar con un dispositivo de determinación de la distribución del diámetro de partícula automático (marca: Robot Sifter, Seishin Enterprise Co., Ltd.), y similares. Usualmente, es de aproximadamente 50 a 500 µm, preferiblemente de aproximadamente 60 a 300 µm, aún más preferiblemente de 80 a 200 µm.

- 15 [Cantidad de polvo muy fino]

La "cantidad de polvo muy fino" significa la cantidad de partículas que tienen 75 µm o menos. El tamaño de partícula se puede determinar con un dispositivo de determinación de la distribución del diámetro de partícula automático (marca: Robot Sifter, Seishin Enterprise Co., Ltd.), y similares. Como criterio de evaluación, la cantidad de partículas que tienen 75 µm o menos es preferiblemente de 20% o menos, más preferiblemente de 15% o menos.

20

[Volumen específico]

- 25 Utilizando un dispositivo de determinación de la propiedad del polvo (Powder Tester PT-D, Hosokawa Micron Corporation), se coloca una cantidad específica de muestra en un tamiz de malla 20 y se deja que caiga continuamente de forma natural a través de un embudo en un recipiente con una capacidad interior a 100 ml mientras esté siendo vibrado. Después de la pila de la muestra se raspa del receptáculo con una placa de metal plana, la masa del receptáculo en el que se ha introducido la muestra se pesa y se calcula el volumen específico. Es preferiblemente de 1,5 a 3,5 mL/g, aún más preferiblemente de 2,0 a 3,0 mL/g.

30

[Ángulo de reposo]

- 35 Utilizando un dispositivo de determinación de las propiedades del polvo (Powder Tester PT-D, Hosokawa Micron Corporation), el "ángulo de reposo" se encuentra permitiendo que una cantidad específica de la muestra caiga continuamente sobre una tabla de determinación en forma de disco a medida que se hace vibrar hasta que la muestra comienza a derramarse desde el borde de la mesa, formando una pila en forma de cono, y leyendo el ángulo de inclinación de esta pila con un transportador. Como criterio de evaluación, el ángulo de reposo es preferiblemente de 45° o menor, más preferiblemente de 42° o menor.

- 40 [Fluidez] (grado de compresión)

- 45 Utilizando un dispositivo de determinación de las propiedades del polvo (Powder Tester PT-D, Hosokawa Micron Corporation), se coloca una cantidad específica de muestra en un tamiz de malla 20 y se deja que caiga continuamente de forma natural a través de un embudo a un recipiente con una capacidad interior de 100 ml mientras se está haciendo vibrar. Después de raspar la pila de la muestra del receptáculo con una placa de metal plana, la masa del receptáculo en la que se ha introducido la muestra se pesa y se calcula la densidad mínima aparente. Se ancla de nuevo un recipiente a la parte superior y el exceso de polvo se añade y se compacta con un vibrador. El recipiente de la parte superior se retira y la pila de muestra se raspa del receptáculo con una placa de metal plana. A continuación, la masa del receptáculo en el que se ha introducido la muestra se pesa y se determina la densidad aparente compactada. El grado de compresión del polvo se calcula a partir de la densidad mínima y la densidad compactada utilizando la siguiente fórmula. Es preferiblemente 15% o menor, más preferiblemente 10% o menor.

50

$$\text{Grado de compresión (\%)} = (T-M)/T \times 1000$$

55

T: Densidad compactada
M: Densidad mínima

- 60 (4) Procedimiento de mezclado uniforme del producto de dimensionamiento de POE obtenido mediante el procedimiento (3) antes mencionado y una carga farmacéuticamente aceptable

No existen restricciones especiales con respecto al equipo o los medios de este procedimiento, siempre y cuando se trate de un método por el cual el producto dimensionado de POE obtenido mediante el procedimiento (3) antes mencionado y la carga farmacéuticamente aceptable se mezclan uniformemente. Es un ejemplo el método por el

cual se mezclan uniformemente en uno o dos procedimientos seleccionados de entre el grupo que consiste en (1) el procedimiento de disolución y/o suspensión en el líquido de pulverización, (2) el procedimiento por el cual se preparan las partículas de polvo, y (3) el procedimiento de ser mezclado uniformemente con una carga farmacéuticamente aceptable.

5

(5) Procedimiento de moldeo

10

No existen restricciones especiales con respecto al equipo o los medios de este procedimiento, siempre y cuando se trate de un método con el que se suele elaborar un artículo farmacéutico moldeado por compresión (preferiblemente comprimidos).

15

Los ejemplos del dispositivo de formación de comprimidos son la máquina para comprimidos rotativa (por ejemplo HT P-22, Hata Iron Works, Ltd.) y máquina de un solo comprimido (por ejemplo, KM-2, Okada Seiko Co., Ltd.). Los ejemplos de las condiciones de formación de comprimidos son de 20 a 30 rpm en cuanto al número de rotaciones de la mesa giratoria y una presión de formación de comprimidos de 200 a 600 kgf/punzón.

20

El propio producto dimensionado, o los comprimidos, las partículas finas, los gránulos, las cápsulas de producto dimensionados envasado en, por ejemplo, cápsulas duras de gelatina, que se elaboran mediante métodos convencionales, y similares se proporcionan como la composición farmacéutica (preparación farmacéutica). No existen restricciones especiales con respecto al método de fabricación de la composición farmacéutica de liberación controlada de la presente invención o su preparación farmacéutica, siempre y cuando se trate de un método mediante el cual se fabrique la preparación farmacéutica deseada utilizando combinaciones de los métodos mencionados anteriormente o métodos convencionales según sea necesario.

25

Realizaciones preferidas de la invención

La presente invención se explicará ahora con más detalle con ejemplos comparativos, ejemplos y experimentos, pero esto no significa que la presente invención se limite a estos ejemplos y experimentos.

30

Además, aunque los ejemplos de la presente invención incluyen un ejemplo en el que la composición no comprende un fármaco, este ejemplo es uno en el que se utiliza una dosis muy pequeña de fármaco en la preparación farmacéutica de la presente invención, es decir, una traza de fármaco (una dosis traza que es eficaz en términos de tratamiento o prevención de la enfermedad) que es tan pequeña que no afectará a las propiedades del producto dimensionado de POE utilizado en la preparación farmacéutica de la presente invención.

35

[Ejemplo 1]

40

Cuatro partes de Macrogol 6000 se disolvieron en 36 partes de agua mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización (concentración de 10% P/V). A continuación, se introdujeron 400 partes de POE (POLYOX[®] WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y se dimensionaron mediante pulverización del líquido de pulverización mencionado anteriormente con una temperatura de entrada de 30°C, velocidad de pulverización 5 g/minuto, y ciclo de pulverización/secado/sacudimiento de 20 segundos/30 segundos/10 segundos. Después de la granulación, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención.

45

[Ejemplo 2]

50

El tamaño del producto de la presente invención se obtuvo mediante el método del Ejemplo 1 utilizando 2 partes de Macrogol 60000 y 38 partes de agua.

[Ejemplo 3]

55

El producto dimensionado de la presente invención se obtuvo mediante el mismo método de fabricación que en el Ejemplo 1 cambiando el PEG por HPMC (6 mPa·s) como aglutinante.

[Referencia 1, Ejemplos Comparativos 1 a 4]

60

Las propiedades del polvo de POE comercial (propiedades del polvo de producto no dimensionado: Referencia) servirán como Referencia 1.

Un producto dimensionado del ejemplo comparativo se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 utilizando agua (Ejemplo Comparativo 1), PVP (Ejemplo Comparativo 2), sorbitol (Ejemplo Comparativo 3), y Tween

80 (Ejemplo Comparativo 4) como agente de control de tamaño. Las propiedades de los productos dimensionados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo Comparativo 3	Ejemplo Comparativo 4	Referencia 1
Agente de control de tamaño	PEG	PEG	HPMC	Ninguno (agua)	PVP	Sorbitol	Tween 80	Producto no dimensionado comercial
Razón en peso (%) con respecto a POE	1,0	0,5	1,0	Ninguno	1,0	1,0	1,0	
Concentración de líquido (%)	10	5	10	10	10	10	10	
Diámetro medio de partícula (%)	136	142	134	176	201	110	114	122
Cantidad de polvo fino (%) (<75 µm)	13,3	11,2	14,6	2,8	0,2	37,7	26,6	21,0
Volumen específico (ml/g)	2,72	2,92	2,75	3,42	3,19	2,42	2,26	2,27
Ángulo de reposo (°)	40	39	37	40	42	39	38	39
Grado de compresión (%)	8,0	12,5	10,6	20,2	15,2	7,0	10,5	11,4

5

<Resultados y Discusión>

Se estudiaron los efectos de cada tipo de agente de control de tamaño durante el dimensionamiento acuoso de POE.

10

Cuando el producto comercial de POE se observó con un microscopio electrónico, las partículas finas de aproximadamente 10 µm se habían agregado para formar partículas agregadas de 50 a 200 µm. Cuando se determinaron las propiedades del polvo, el volumen específico fue de 2,3 mL/g, hubo aproximadamente 21% de polvo fino de 75 µm o menor, y el grado de compresión, que es un indicador de la fluidez, fue de 11,4%.

15

Cuando el POE se dimensionó al ser rociado con agua solo sin utilizar de ningún modo ningún agente de control de tamaño, la granulación prosiguió y la cantidad de polvo fino de 75 µm o menor disminuyó a aproximadamente 3%. Sin embargo, el producto era voluminoso (volumen específico de 3,4 ml/g) y la fluidez era pobre, siendo el grado de compresión es 20,2%. Las micrografías electrónicas revelaron partículas que se habían unido sin descomponerse en partículas finas de tamaño uniforme (no se adjuntaron micrografías electrónicas).

20

Cuando se utilizó PVP como agente de control del tamaño, las partículas crecieron (prosiguió la granulación) más que cuando se utilizó solo agua y, como resultado, la cantidad de polvo fino de 75 µm o menor fue de aproximadamente 0%, el volumen específico fue de 3,2 ml/g, y la fluidez fue pobre, siendo el grado de compresión de 15,2%. Se observó un producto de granulación en las micrografías de electrones en las que las partículas que se habían descompuesto eran de un tamaño uniforme (no se adjuntaron micrografías electrónicas).

25

La cantidad de polvo fino de 75 µm o menor aumentó a 38% y 27% con las soluciones de sorbitol acuoso y polisorbato acuoso, respectivamente. Las partículas que habían sido divididas en partículas finas se observaron en las micrografías de electrones (no se adjuntaron micrografías electrónicas).

30

El polvo fino del tamaño adecuado que contenía 13% y 15% de polvo fino de 75 µm o menor se granuló utilizando soluciones acuosas de PEG y HPMC, respectivamente, sin aumentar el diámetro medio de partícula. La fluidez

también se mejoró sobre la de las partículas originales de POE siendo el grado de compresión de 7,7% y 10,6%, respectivamente. Se observó una reducción de partículas finas y la formación de partículas con una superficie lisa de 100 a 200 μm en micrografías electrónicas (no se adjuntaron micrografías electrónicas).

5 <Evaluaciones>

Granulación por lo general significa una serie de procedimientos unitarios mediante los cuales se promueve el crecimiento de la partícula y disminuye el polvo fino con el fin de eliminar los problemas de adherencia al punzón y la dispersión de polvo durante la formación de comprimidos.

10 Cuando se utilizan sorbitol y polisorbato como agente de control de tamaño de POE, hay una gran cantidad de polvo fino y por lo tanto, estas sustancias no son apropiadas.

15 El sorbitol y el polisorbato tienen una alta plasticidad y una escasa fuerza de unión y, por tanto, cuando se utilizan como un agente de control de tamaño de POE, se cree que las partículas de POE que han sido desmenuzadas mediante pulverización con una solución acuosa no se vuelven a unir durante el secado y no pueden ser dimensionadas.

20 Cuando se usa PVP como agente de control del tamaño de POE, hay una reducción en polvo fino, pero se produce un polvo de alto volumen específico y poca fluidez y hay problemas en términos de obstrucción en la formación de comprimidos mencionada anteriormente y uniformidad de peso. Por lo tanto, el PVP no es deseable.

25 El PVP tiene poca plasticidad y una fuerte fuerza de unión y, por tanto, cuando se usa como un agente de control de tamaño de POE, se cree que las partículas de POE que han sido desmenuzadas a partículas finas se secan y prosigue la granulación a partículas más grandes.

Cuando se utilizan PEG o HPMC como agente de control de tamaño de POE, hay una reducción de la cantidad de polvo fino y se obtiene un producto dimensionado de buena fluidez.

30 El PEG y la HPMC tienen la plasticidad y la fuerza de unión adecuadas y por lo tanto, parece que cuando se utilizan como un agente de control de tamaño de POE, es posible que las partículas finas de POE que se han desmenuzado se vuelvan a unir y se sequen en un estado de buena fluidez y con una superficie lisa.

35 [Ejemplo 4]

En primer lugar, se mezclaron y se disolvieron 4,8 partes de Macrogol 6000 en 14,4 partes de agua utilizando un agitador magnético. A continuación, 0,8 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido pre-pulverizadas con un molino de martillos (Molino para Muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron (parcialmente disueltas) en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, 75,2 partes de Macrogol 6000 y 400 partes de POE (Polyox® WSR-303, The Dow Chemical Company) se introdujeron en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y el dimensionamiento se realizó mediante la pulverización del líquido de pulverización anteriormente mencionado a una temperatura de entrada de 25°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto dimensionado tenía un diámetro medio de partícula de 94 μm , un volumen específico de 2,27 ml/g, y un ángulo de reposo de 39°. La uniformidad de mezclado del fármaco en el producto dimensionado era buena, siendo el contenido de fármaco de 97,3% a una desviación típica de 1,2%. Después de la adición y mezcla de 2,4 partes de estearato de magnesio con 480,8 partes de este producto dimensionado seco, esta mezcla se elaboró en comprimidos con un peso de comprimido de 241,6 mg bajo una presión de formación de comprimidos de 400 kgf/punzón de un punzón ϕ 9 mm utilizando una máquina de comprimidos rotativa (HT P-22, Hata Iron Works, Ltd.) para obtener la preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimidos) de la presente invención. Los comprimidos que se obtuvieron tenían pocas variaciones siendo la desviación típica de 0,2% en peso.

55 [Ejemplo 5]

60 En primer lugar, se mezclaron y se disolvieron 4,8 partes de Macrogol 6000 en 14,2 partes de agua utilizando un agitador magnético. A continuación, 1,0 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido pre-pulverizadas con un molino de martillos (Molino para Muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron (parcialmente disueltas) en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 70,2 partes de Macrogol 6000 y 375 partes de POE (POLYOX® WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y se realizó el dimensionamiento mediante pulverización del líquido de pulverización anteriormente

mencionado a una temperatura de entrada de 25°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto dimensionado tenía un diámetro medio de partícula de 93 µm, un volumen específico de 2,22 ml/g, y un ángulo de reposo de 39°. La uniformidad de mezclado del fármaco en el producto dimensionado fue buena, siendo el contenido de fármaco de 97,7% con una desviación típica de 0,7%. Después de la adición y el mezclado de 2,25 partes de estearato de magnesio con 451 partes de este producto dimensionado seco, esta mezcla se elaboró en comprimidos con un peso de comprimido de 181,3 mg bajo una presión de formación de comprimidos de 400 kgf/punzón de un punzón ϕ 7,5 mm utilizando una máquina de comprimidos rotativa (HT P-22, Hata Iron Works, Ltd.) para obtener la preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimidos) de la presente invención. Los comprimidos que se obtuvieron tenían pocas variaciones, siendo la desviación típica de 0,4% en peso.

[Ejemplo 6]

En primer lugar, se mezclaron y se disolvieron 3,84 partes de Macrogol 6000 en 9,76 partes de agua utilizando un agitador magnético. A continuación, 2,4 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido previamente pulverizadas con un molino de martillos (Molino para Muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 76,16 partes de Macrogol 6000 y 400 partes de POE (POLYOX[®] WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y el dimensionamiento se realizó mediante pulverización del líquido de pulverización anteriormente mencionado a una temperatura de entrada de 25°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto dimensionado tenía un diámetro medio de partícula de 100 µm, un volumen específico de 2,38 ml/g, y un ángulo de reposo de 38°. Después de la adición y mezclado de 2,4 partes de estearato de magnesio con 482,4 partes de este producto dimensionado seco, esta mezcla se elaboró en comprimidos a un peso de comprimido de 242,4 mg bajo una presión de formación de comprimidos de 400 kgf/punzón de un punzón ϕ 9 mm utilizando una máquina de comprimidos rotativa (HT P-22, Hata Iron Works, Ltd.) para obtener la preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimidos) de la presente invención. Los comprimidos que se obtuvieron tenían pocas variaciones, siendo la desviación típica de 0,6% en peso, y la uniformidad de contenido también fue buena a una desviación típica de 1,0%.

[Ejemplo 7]

En primer lugar, se mezclaron y se disolvieron 4,8 partes de Macrogol 6000 en 14,4 partes de agua utilizando un agitador magnético. A continuación, 0,8 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido pre-pulverizadas con un molino de martillos (Molino para Muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 75,2 partes de Macrogol 6000 y 400 partes de POE (POLYOX[®] WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y se realizó el dimensionamiento mediante pulverización del líquido de pulverización anteriormente mencionado a una temperatura de entrada de 30°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto tenía un diámetro de tamaño medio de partícula de 106 µm, un volumen específico de 2,33 ml/g, y un ángulo de reposo de 36°. Después de la adición y mezclado de 2,4 partes de estearato de magnesio con 480,8 partes de este producto dimensionado seco, esta mezcla se elaboró en comprimidos a un peso de comprimido de 241,6 mg bajo una presión de formación de comprimidos de 400 kgf/punzón de un punzón ϕ 9 mm utilizando una máquina de comprimidos rotativa (HT P-22, Hata Iron Works, Ltd.). Los comprimidos que se obtuvieron tenían pocas variaciones siendo la desviación típica de 0,5% en peso. Los comprimidos se recubrieron adicionalmente mediante pulverización con un líquido en el que se habían disuelto/dispersado 5,04 partes de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 0,95 partes de Macrogol 6000, y 1,26 partes de óxido férrico amarillo a una temperatura de entrada de 60°C, una velocidad de rotación de la bandeja de 13 rpm, y una velocidad de alimentación del líquido de revestimiento de 5 g/minuto utilizando un dispositivo de recubrimiento de tipo aireación (Hi-Coater HCT-30, Freund Industry Co., Ltd.) hasta que el componente de recubrimiento fue de 3% del peso del comprimido para obtener la preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimidos recubiertos con película) de la presente invención. Cuando los comprimidos recubiertos con película que se obtuvieron se observaron microscópicamente, hubo una distribución uniforme de la materia colorante y la superficie era lisa y no se observó la gelificación de la POE.

[Ejemplo 8]

En primer lugar, se disolvieron 1,2 partes de hidrocloreto de tamsulosina en 148,8 partes de agua para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 60 partes de Macrogol 6000 y 300 partes de POE

(POLYOX[®]-WSR, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (FLOW COATER, Freund Industry Co., Ltd.) y el dimensionamiento se realizó mediante pulverización del líquido de pulverización mencionado anteriormente a una temperatura de entrada de 30°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto tenía un diámetro de tamaño medio de partícula de 108 µm, un volumen específico de 2,66 ml/g, y un ángulo de reposo de 40°. Después de la adición y mezclado de 1,8 partes de estearato de magnesio con este producto dimensionado seco, esta mezcla se elaboró en comprimidos a un peso de comprimido de 121 mg bajo una presión de formación de comprimidos de 400 kgf/punzón de un punzón 7,0 mm φ utilizando una máquina de comprimidos rotatoria (HT P -22, Hata Iron Works, Ltd.) para obtener la preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimidos) de la presente invención. Los comprimidos que se obtuvieron tenían pocas variaciones siendo la desviación típica de 0,6% en peso. Por otra parte, el contenido de fármaco de los comprimidos fue de 97,8% y la uniformidad de contenido era buena en una desviación típica de 1,4%.

[Ejemplo 9]

En primer lugar, se mezclaron y se disolvieron 2,0 partes de hidroxipropilmetilcelulosa (6 mPa·s) en 18,0 partes de agua utilizando un agitador magnético. A continuación, 0,8 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido pre-pulverizadas con un molino de martillos (molino para muestras AP-S, utilizando tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron (parcialmente disuelto) en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 78,0 partes de Macrogol 6000 y 400 partes de POE (POLYOX[®]WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y se realizó el dimensionamiento mediante pulverización del líquido de pulverización anteriormente mencionado a una temperatura de entrada de 30°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto dimensionado tenía un diámetro medio de partícula de 95 µm, un volumen específico de 2,53 ml/g, y un ángulo de reposo de 36°. La uniformidad de mezclado del fármaco en el producto dimensionado era buena, siendo el contenido de fármaco de 101,6% a una desviación típica de 1,4%.

[Ejemplo 10]

En primer lugar, se mezclaron y se disolvieron 3,84 partes de Macrogol 6000 en 10,56 partes de agua utilizando un agitador magnético. A continuación 1,6 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido pre-pulverizadas con un molino de martillos (Molino para Muestras AP-S, utilizando tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 76,16 partes de Macrogol 6000 y 400 partes de POE (POLYOX[®]WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y se realizó el dimensionamiento mediante pulverización del líquido de pulverización anteriormente mencionado a una temperatura de entrada de 25°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto tenía un diámetro de tamaño medio de partícula de 96 micras, un volumen específico de 2,27 ml/g, y un ángulo de reposo de 37°. Después de la adición y mezclado de 2,4 partes de estearato de magnesio con 481,6 partes de este producto dimensionado seco, esta mezcla se elaboró en comprimidos a un peso de comprimido de 242 mg bajo una presión de formación de comprimidos de 400 kgf/punzón de un punzón φ 9 mm utilizando una máquina de comprimidos rotativa (HT P-22, Hata Iron Works, Ltd.) para obtener la preparación farmacéutica de liberación controlada (comprimidos) de la presente invención. Los comprimidos que se obtuvieron tenían pocas variaciones siendo la desviación típica de 0,6% en peso, y la uniformidad de contenido también fue buena en una desviación típica de 1,8%.

[Ejemplo Comparativo 5]

Después de mezclar groseramente 10 partes de hidrocloreto de tamsulosina y 190 partes de Macrogol 6000 con una bolsa de polietileno, la mezcla se pulverizó con un molino de martillos (molino para muestras AP-S, utilizando tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation). A continuación se añadieron 84,8 partes de Macrogol 6000 y 500 partes de POE (POLYOX[®]WSR-303, The Dow Chemical Company) a 16 partes del producto mezclado y pulverizado y esto se mezcló durante 10 minutos a 25 rpm utilizando un mezclador de tipo doble cono (tipo L-5, Tokuju Corporation). A continuación, se añadieron adicionalmente 3,0 partes de estearato de magnesio y se mezclaron para obtener una preparación farmacéutica comparativa de la presente invención. Cuando se confirmó la uniformidad de contenido de fármaco del producto mezclado que se obtuvo, hubo una reducción en el contenido de fármaco en el 91,5% y una desviación típica de 1,4%.

[Ejemplo Comparativo 6]

5 En primer lugar, se disolvieron 3,84 partes de sorbitol en 11,36 partes de agua mientras se mezclaba con un agitador magnético. A continuación, 0,8 partes de hidrocloreto de tamsulosina que habían sido pre-pulverizadas con un molino de martillos (Molino para Muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, Hosokawa Micron Corporation) se suspendieron en este líquido mientras se mezclaba con un agitador magnético para preparar el líquido de pulverización. A continuación, se introdujeron 76,16 partes de sorbitol y 400 partes de POE (POLYOX[®]WSR-303, The Dow Chemical Company) en un granulador de lecho fluido (Flow Coater, Freund Industry Co., Ltd.) y se realizó el dimensionamiento mediante pulverización del líquido de pulverización anteriormente mencionado a una temperatura de entrada de 30°C, una velocidad de pulverización de 5 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado de 20 segundos/40 segundos. Después del dimensionamiento, el producto dimensionado se secó durante 30 minutos a una temperatura de entrada de 40°C para obtener el producto dimensionado de la presente invención. El producto tenía un diámetro de tamaño medio de partícula de 110 micras, un volumen específico de 2,04 ml/g, y un ángulo de reposo de 38°. La uniformidad de la mezcla del fármaco en el producto dimensionado reveló una uniformidad reducida de contenido a un contenido de fármaco de 98,2% y una desviación típica de 5,4%.

15 Aplicabilidad industrial

La presente invención presenta una composición farmacéutica de liberación controlada que contiene un producto dimensionado, que contiene un fármaco, poli(óxido de etileno) de alta viscosidad y un agente de control del tamaño de POE específico y en donde de estos tres componentes, al menos el agente de control del tamaño se dispersa uniformemente en el poli(óxido de etileno).

25 Por medio de la presente invención, es posible presentar una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral con buena uniformidad de contenido, en particular para fármacos de dosis baja, y por lo tanto, se puede utilizar como tecnología de preparación farmacéutica útil que es extremadamente popular, particularmente para las composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un poli(óxido de etileno) de alta viscosidad como base de liberación controlada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la liberación controlada que comprende un producto dimensionado de un tamaño medio de partícula de 60 a 300 micras,
5 que comprende (a) un fármaco, (b) poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000 o más, y (c) uno o dos o más de un agente de control del tamaño para el poli(óxido de etileno) (b) seleccionados del grupo que consiste en Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000 o polietilenglicol 8000, en donde de dichos tres componentes, al menos el agente de control de tamaño (c) se dispersa de manera uniforme en el poli(óxido de etileno) (b), y
10 que es obtenible pulverizando el agente de control de tamaño en una cantidad de 0,5 - 3% en peso por unidad de la preparación farmacéutica en forma de solución acuosa.
2. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de (b) poli(óxido de etileno) es de 10 - 95% en peso por unidad de la preparación farmacéutica.
15
3. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de poli(óxido de etileno) (b) que se añade es de al menos 70 mg por unidad de la preparación farmacéutica.
4. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio de viscosidad de poli(óxido de etileno) (b) es de 5.000.0000 o superior.
20
5. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una base hidrófila.
6. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad de agua requerida para disolver 1 g de dicha base es de 5 ml o menos ($20 \pm 5^\circ\text{C}$).
25
7. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la base hidrófila es polietilenglicol, sacarosa, o polivinilpirrolidona.
30
8. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad de base hidrófila es de 5 a 80% en peso por unidad de la preparación farmacéutica.
9. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, que comprende adicionalmente, óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo.
35
10. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la cantidad de óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo es de 0,3 a 20% en peso por poli(óxido de etileno).
11. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de fármaco es 85% en peso o menor por unidad de la preparación farmacéutica.
40
12. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la cantidad de fármaco es 10% en peso o menor por unidad de la preparación farmacéutica.
45
13. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el fármaco es hidroclicoruro de tamsulosina.
14. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, que no comprende esencialmente ningún disolvente orgánico.
50
15. Un producto dimensionado que contiene poli(óxido de etileno) para las composiciones farmacéuticas de liberación controlada de un tamaño medio de partícula de 60 a 300 μm ,
que comprende (b) poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio de viscosidad de 2.000.000 o más, y (c) uno o dos o más de un agente de control de tamaño para el poli(óxido de etileno) (b) seleccionados del grupo que consiste de Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000 o polietilenglicol 8000,
55 en donde al menos el tamaño de agente de control de (c) se dispersa de manera uniforme en poli(óxido de etileno) (b), y
que es obtenible pulverizando el agente de control de tamaño en una cantidad de 0,5 - 3% en peso por unidad de la preparación farmacéutica en forma de solución acuosa.
60
16. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la cantidad de (b) poli(óxido de etileno) es de 10 - 95% en peso por unidad de la preparación farmacéutica.

17. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la cantidad de poli(óxido de etileno) (b) añadida es de al menos 70 mg por unidad de la preparación farmacéutica.
- 5 18. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el peso molecular promedio de viscosidad del poli(óxido de etileno) (b) es de 5.000.000 o superior.
19. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende adicionalmente una base hidrófila.
- 10 20. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la cantidad de agua requerida para disolver 1 g de dicha base es de 5 ml o menor ($20 \pm 5^\circ\text{C}$).
21. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la base hidrófila es polietilenglicol, sacarosa, o polivinilpirrolidona.
- 15 22. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la cantidad de base hidrófila es de 5 a 80% en peso por unidad de la preparación farmacéutica.
- 20 23. Un producto dimensionado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, que comprende, adicionalmente, óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo.
24. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la cantidad de óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo es de 0,3 a 20% en peso por poli(óxido de etileno).
- 25 25. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende adicionalmente un fármaco.
26. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15 o 25, en donde la cantidad de fármaco es 85% en peso o menor por unidad de la preparación farmacéutica.
- 30 27. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la cantidad de fármaco es 10% en peso o menor por unidad de la preparación farmacéutica.
28. Un producto dimensionado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27, en donde el fármaco es hidrocloreuro de tamsulosina.
- 35 29. Un producto dimensionado de acuerdo con la reivindicación 15, que no comprende esencialmente ningún disolvente orgánico.
- 40 30. Un uso de un producto dimensionado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 29, como base para la preparación de liberación controlada.