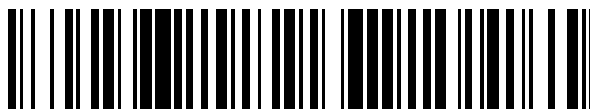


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 718**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01) **A61K 9/50** (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2009** **E 09705447 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 2246051**

54 Título: **Método para la producción de comprimidos de disgregación rápida oral que contienen imidafenacina como ingrediente activo**

30 Prioridad:

31.01.2008 JP 2008020183

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

26.02.2014

73 Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5, Kanda Surugadai 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP

72 Inventor/es:

ISHIZAKI, TOSHIHIRO y
AOKI, YOSHINOBU

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 444 718 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para la producción de comprimidos de disgregación rápida oral que contienen imidafenacina como ingrediente activo

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método para preparar un comprimido de disgregación rápida oral que contiene imidafenacina como un ingrediente activo.

Antecedentes de la técnica

- 10 La imidafenacina es un compuesto que tiene una acción antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M3 y M1 (véase el Documento de Patente 1 especificado más adelante), y se utiliza como un medicamento para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (véase el Documento de no Patente 1 especificado más adelante). Como preparaciones farmacéuticas que contienen imidafenacina como ingrediente activo principal, se conocen, por ejemplo, una preparación farmacéutica sólida administrada oralmente y un sistema terapéutico transdérmico, cada uno de los cuales contiene imidafenacina (véase los Documentos de Patentes 2 y 3 especificados más adelante).

- 15 Más específicamente, el Documento de Patente 2 describe que la preparación farmacéutica que contiene imidafenacina es fotosensible y que la preparación farmacéutica en la forma de comprimidos está correspondientemente recubierta con un líquido de recubrimiento que contiene óxido de titanio y sesquióxido de hierro para hacer de esta manera que el comprimido sea foto-estable. Sin embargo, el Documento de Patente 2 se refiere a un producto preparado comprimiendo un producto granulado que contiene imidafenacina en comprimidos y aplicando después un recubrimiento sobre los comprimidos resultantes y este Documento de Patente no describe en
20 absoluto ningún comprimido de disgregación rápida oral.

En adición, el Documento de Patente 3 se refiere a una preparación farmacéutica de tipo sistema terapéutico transdérmico y por lo tanto, la preparación farmacéutica descrita en dicho documento es diferente del comprimido de disgregación rápida oral en la forma farmacéutica.

- 25 Casualmente, los Documentos de Patentes 4 y 5 describen cada uno un método para la preparación de una preparación farmacéutica de administración oral. Sin embargo, los Documentos de Patentes 4 y 5 se refieren a un método para la preparación de una preparación farmacéutica en una forma farmacéutica de tipo de liberación sostenida. Por consiguiente, en la forma farmacéutica descrita en el Documento de Patente 4 se utiliza una sustancia formadora de gel y el comprimido formado utilizando dicha sustancia formadora de gel no puede ser uno que se disgregue. Además, con respecto a la preparación farmacéutica descrita en el Documento de Patente 5, este
30 documento no describe que se utilice el almidón, como excipiente, en una cantidad no inferior al 40 % en masa en la granulación de la imidafenacina para mejorar considerablemente de este modo la fotoestabilidad de la preparación farmacéutica resultante.

- 35 Por otro lado, se ha realizado de modo intensivo el desarrollo de preparaciones farmacéuticas a la vez que se introducen mejoras en las formulaciones de fabricación en el desarrollo de las mismas, con el objetivo de mejorar la "calidad de vida (QOL)" de un paciente. Las preparaciones farmacéuticas más frecuentemente o más activamente desarrolladas son los comprimidos de disgregación rápida oral, entre otras. El comprimido de disgregación rápida oral se puede disgregar instantáneamente en presencia de incluso una pequeña cantidad de saliva dentro de la cavidad bucal y por lo tanto, se puede administrar fácilmente el comprimido a un paciente y puede ser una preparación farmacéutica óptima para administrar a personas ancianas y a niños que no pueden tragar los
40 comprimidos con facilidad. En adición, el comprimido de este tipo puede tener la ventaja de que se puede tomar sin ayuda de agua y por lo tanto, no hay ningún límite sobre el lugar y/o tiempo de administración del mismo.

- 45 Sin embargo, podría ser bastante difícil aplicar un recubrimiento que comprende óxido de titanio y sesquióxido de hierro, al comprimido de disgregación rápida bucal a la vez que se asegura el mantenimiento de la propiedad de disgregación del comprimido y por consiguiente, no se ha propuesto todavía ninguna comunicación sobre los comprimidos de disgregación rápida oral que contienen imidafenacina como un componente eficaz.

Documento de no Patente 1: Bioorg. Med. Chem., 1999, Vol. 7, pp. 1151-1161;

Documento de Patente 1: JP-A-7-215943;

Documento de Patente 2: documento WO 01/34147 A1;

Documento de Patente 3: documento WO 2006/082888 A1;

- 50 Documento de Patente 4: documento WO 2005/011682 A1;

Documento de Patente 5: documento WO 2006/0808481 A1.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para la preparación de un comprimido de disgregación rápida oral que contiene imidafenacina y que tiene una excelente fotoestabilidad y uniformidad de contenido del ingrediente farmacéutico activo.

Medios para la resolución de los problemas

Los autores de esta invención han realizado estudios intensivos para resolver los problemas mencionados y, han encontrado que se puede preparar un comprimido propuesto de disgregación rápida oral, que tiene una excelente fotoestabilidad y uniformidad de contenido, de un modo eficaz aplicando un agente de recubrimiento sobre un producto granulado que contiene imidafenacina y ajustando los contenidos de imidafenacina y almidón en el producto granulado, y han completado de este modo la presente invención.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para preparar un comprimido de disgregación rápida oral que comprende las siguientes etapas:

A) granulación de imidafenacina junto con almidón para dar de este modo un producto granulado que tiene una concentración de imidafenacina que varía de 0,001 a 3 % en masa y una concentración de almidón que varía de 40 a 99,999 % en masa;

B) recubrimiento del producto granulado preparado en la anterior etapa (A) con un agente de recubrimiento no celulósico; y

(C) mezcla del producto granulado obtenido en la etapa precedente (B) con un excipiente y un agente de disgregación y después conformación de la mezcla resultante en un comprimido según la técnica de moldeado por compresión.

Efectos de la invención

La presente invención permite de este modo la preparación fácil de un comprimido de disgregación rápida oral que contiene imidafenacina que tiene una excelente fotoestabilidad y uniformidad de contenido.

Mejor modo de realizar la invención

Ahora, la presente invención será descrita a continuación en más detalle.

En la memoria descriptiva de esta solicitud de patente, el término "comprimido de disgregación rápida oral" significa una preparación farmacéutica sólida para uso médico, que se puede disgregar dentro de la cavidad bucal y en presencia de saliva, en un espacio de tiempo inferior a aproximadamente 90 segundos, preferiblemente inferior a aproximadamente 60 segundos y aún más preferiblemente inferior a 40 segundos, sin ninguna masticación.

La imidafenacina usada, como componente eficaz, en el comprimido de disgregación rápida oral de la presente invención es la 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutilamida que sirve como un agente terapéutico para el tratamiento de un paciente que sufre de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, que tiene un efecto anticolinérgico selectivo para la vejiga. El contenido de imidafenacina incluido en el comprimido de disgregación rápida oral varía preferiblemente de 0,05 a 0,8 mg por comprimido y más preferiblemente de 0,1 a 0,2 mg por comprimido.

Según el método de la presente invención, en primer lugar se granula la imidafenacina junto con almidón. A este respecto, se pueden incorporar otros aditivos tales como un excipiente y un aglutinante al producto granulado en combinación, cuando sea necesario. En particular, el uso de almidón como excipiente permitiría transmitir una excelente fotoestabilidad al producto granulado resultante en comparación con la que se observa utilizando otros excipientes tales como D-manitol o metasilicato aluminato de magnesio.

La cantidad de imidafenacina a utilizar varía de 0,001 a 3 % en masa basado en la masa del producto granulado. Con respecto al límite inferior de la cantidad de imidafenacina, éste debe ser adecuado para que la cantidad de la misma sea preferiblemente no menos de 0,005 % en masa, más preferiblemente no menos de 0,01 % en masa, aún más preferiblemente no menos de 0,05 % en masa, todavía más preferiblemente no menos de 0,1 % en masa y en particular preferiblemente no menos de 0,2 % en masa. Por otro lado, con respecto al límite superior de la cantidad de imidafenacina, éste debe ser adecuado para que esta cantidad sea preferiblemente no más de 2 % en masa, más preferiblemente no más de 1 % en masa, aún más preferiblemente no más de 0,8 % en masa y en particular preferiblemente no más de 0,6 % en masa, a la vez que se tiene en consideración la uniformidad de contenido.

El almidón se usa aquí en una cantidad que varía de 40 a 99,999 % en masa, preferiblemente de 50 a 99,95 % en masa, más preferiblemente de 60 a 99,9 % en masa y en particular preferiblemente de 70 a 99,8 % en masa basado en la masa del producto granulado. El uso de almidón en una cantidad que esté dentro del intervalo especificado antes permitirá la preparación de un comprimido de disgregación rápida oral con una excelente fotoestabilidad.

Como el componente de almidón, utilizado aquí adecuadamente desde el punto de vista de su fotoestabilidad, es uno que está parcialmente pregelatinizado.

Ejemplos de otros excipientes utilizados, si fuera necesario, simultáneamente con el componente de almidón incluyen sacáridos tales como lactosa y glucosa, así como celulosas tal como celulosa cristalina. En adición, los ejemplos de los aglutinantes mencionados incluyen celulosa cristalina, sacáridos, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábica, gelatina y pululano.

El producto granulado que contiene imidafenacina se puede preparar según cualquier técnica de granulación tal como el método de granulación seca, el método de granulación por agitación, el método de granulación por extrusión, el método de granulación en lecho fluido, el método de granulación en lecho fluido por volteo, el método de granulación por desecación en pulverización. Las técnicas de granulación adecuadamente utilizadas aquí son preferiblemente el método de granulación en lecho fluido y el método de granulación en lecho fluido por volteo.

El tamaño medio de partícula del producto granulado resultante varía, por ejemplo, de 0,1 a 350 μm y preferiblemente de 50 a 200 μm . Se pueden incorporar además, como corresponda, componentes adicionales aparte del componente medicinal, el excipiente tal como el almidón y el aglutinante que ha sido descrito antes, al producto granulado de modo que no se perjudique el efecto buscado de la presente invención.

En adición, el producto granulado que contiene imidafenacina se puede secar después de la formación del producto granulado, desde el punto de vista de la estabilidad del componente medicinal utilizado en el mismo y de la seguridad de conformar fácilmente el producto en comprimidos. El método de secado utilizable aquí no se limita a ninguno particular en la medida en que se pueda usar en la producción de preparaciones medicinales.

El producto granulado que contiene imidafenacina se recubre después con un agente de recubrimiento no celulósico con el fin de hacer que sea fotoestable. Dicho agente de recubrimiento no celulósico utilizable aquí puede ser, por ejemplo, un agente de recubrimiento soluble en agua, un agente de recubrimiento hidrófobo o un agente de recubrimiento soluble en jugo gástrico, o también un agente de recubrimiento entérico.

Como agentes de recubrimiento solubles en agua, que se utilizan adecuadamente en esta invención se incluyen, por ejemplo, agentes de recubrimiento independientes del pH tal como la povidona.

En adición, los ejemplos de agentes de recubrimiento hidrófobos que se utilizan adecuadamente en esta invención son alcohol estearílico y copolímeros de metacrilato de amonio.

Los ejemplos de los agentes de recubrimiento solubles en jugo gástrico mencionados que se utilizan adecuadamente en esta invención incluyen copolímero E de metacrilato de aminoalquilo y dietilamino-acetato de polivinil-acetal.

Los ejemplos de los agentes de recubrimiento entéricos mencionados que se utilizan adecuadamente en esta invención incluyen los copolímeros de ácido metacrílico (L, S).

La cantidad del agente de recubrimiento a utilizar para el recubrimiento del producto granulado no se limita a ninguna cantidad específica, pero preferiblemente varía desde aproximadamente 0,001 hasta 10 partes en masa, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 1 partes en masa y en particular preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 0,5 partes en masa por una parte en masa del producto granulado. A este respecto, el método para aplicar el agente de recubrimiento al producto granulado no se limita a ninguno específico en la medida en que se pueda usar en la producción de preparaciones medicinales. Por ejemplo, los utilizados adecuadamente en la presente invención son el método de recubrimiento por pulverización, el método de recubrimiento por inmersión y el método de recubrimiento por fusión en caliente.

Por cierto, se puede incorporar al agente de recubrimiento un lubricante tal como estearato de magnesio, si fuera necesario.

El comprimido de disgregación rápida oral según la presente invención se puede producir incorporando un excipiente y un agente de disgregación al producto granulado que contiene imidafenacina y sometiendo después la mezcla resultante a la operación de moldeo por compresión.

Como se ha expuesto antes, el excipiente de esta invención incorporado al producto granulado no se limita a ninguno específico en la medida en que se pueda usar en la producción de preparaciones medicinales y son ejemplos de los mismos utilizables en esta invención los descritos en Dictionary of Drug Additives, editado por The Association of Drug Additives de Japón, publicado por YAKUJI-NIPPO Publishing Company (2007). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen sacáridos tales como lactosa y glucosa, alcoholes de azúcares tales como D-sorbitol y manitol, celulosas tales como celulosa cristalina, y almidones tales como almidón parcialmente pregelatinizado y almidón de maíz. Preferiblemente se utilizan en esta invención los alcoholes de azúcares entre otros.

De la misma manera, el agente de disgregación mencionado a ser mezclado con el producto granulado no se limita a ninguno específico en la medida en que se pueda utilizar en la producción de preparaciones medicinales y son ejemplos de los mismos utilizables en esta invención, según corresponda, los descritos en Dictionary of Drug Additives, editado por The Association of Drug Additives de Japón, publicado por YAKUJI-NIPPO Publishing Company (2007). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen celulosas tales como carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa con un grado bajo de sustitución, croscarmelosa sódica y metilcelulosa, crospovidona, siendo preferiblemente usada en esta invención la crospovidona debido a su propiedad de disgregación inmediata y a la facilidad del comprimido resultante para ser tragado (agradable al paladar).

La cantidad del excipiente y del agente de disgregación a ser incorporada de modo adecuado al producto granulado en el comprimido de disgregación rápida oral está dentro del intervalo, por ejemplo, de 1 a 50 partes en masa y preferiblemente de 3 a 25 partes en masa por una parte en masa del producto granulado recubierto que contiene imidafenacina.

En la presente invención, cuando se mezclan el excipiente y el agente de disgregación con el producto granulado y recubierto, se puede incorporar al comprimido, como corresponda, cualquier aditivo utilizable en la producción de preparaciones medicinales, si fuera necesario. Tales aditivos utilizables en la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en Dictionary of Drug Additives, editado por The Association of Drug Additives de Japón, publicado por YAKUJI-NIPPO Publishing Company (2007). Ejemplos específicos de los mismos utilizados adecuadamente en esta invención incluyen lubricantes tales como ácido esteárico y sales metálicas del mismo así como talco, ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado y ésteres de ácidos grasos de sacarosa; agentes edulcorantes tales como sacáridos, alcoholes de azúcares, aspartamo, sacarina y sus sales, ácido glicirrónico y sus sales, estevia y acesulfamo de potasio; correctores (agentes que mejoran el sabor y/o el olor) tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido succínico, ácido tartárico y ácido fumárico; agentes colorantes tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, caramelo, riboflavina y lacas de aluminio; y perfumes tales como mentol y extracto de aceite de naranja.

La forma del comprimido formado según la presente invención no se limita a ninguna particular en la medida en que no afecte a los efectos que pretende la presente invención. Por ejemplo, el comprimido puede ser formado incluso en una forma específica tal como una forma con taladro interior, una forma poligonal o una forma cóncava. Además, el comprimido se puede conformar así mismo como un comprimido plano que es delgado y tiene un diámetro grande con el fin de aumentar el área de contacto entre la lengua y el comprimido en la cavidad bucal para hacer de este modo que la humedad dentro de la cavidad bucal penetre inmediatamente en el interior del comprimido y mejorar con ello la propiedad de disgregación rápida oral del comprimido.

La mezcla de los componentes aditivos se puede realizar según el método usual de mezclado y la mezcla se puede realizar utilizando, por ejemplo, un dispositivo tal como un mezclador en V, un mezclador de diamante y un mezclador de tambor. Con respecto al moldeado por compresión, se pueden utilizar las máquinas de comprimir habituales. Por ejemplo, se puede utilizar una máquina de comprimir rotatoria.

La presión utilizada en el moldeo por compresión está dentro del intervalo, por ejemplo, de 300 a 2.000 kg y preferiblemente 600 a 1.000 kg y el moldeo por compresión se puede realizar en condiciones de temperatura ambiente y 60 % de humedad relativa.

La presente invención será descrita a continuación en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de ensayo.

A continuación se da la descripción de los métodos usados para evaluar el producto granulado que contiene imidafenacina y los gránulos recubiertos preparados a partir del mismo:

Determinación de la distribución del tamaño de partícula:

Se determinó el tamaño de partícula en un dispositivo de determinación de la distribución del tamaño de partícula de tipo cribado (ATM; Sonic Shifter Co., Ltd.) utilizando tamices que tienen cada uno un tamaño de malla de 75, 106, 150, 180, 212 o 355 μm .

En adición, los tamaños medios de partícula (50 % de diámetro) se calcularon sobre la base de los resultados obtenidos en la determinación de la distribución del tamaño de partícula.

Los métodos usados para las diferentes evaluaciones del comprimido de disgregación rápida oral fueron como sigue:

Ensayo de dureza:

La dureza del comprimido se determinó utilizando un medidor de dureza de comprimidos (Okada Seiko Co., Ltd.). Se realizó cada ensayo utilizando 5 comprimidos y cada uno de los resultados experimentales fue la media de 5 medidas.

Ensayo de disgregación:

El tiempo de disgregación del comprimido se determinó utilizando un aparato de disgregación (TOYAMA Sangyo Co., Ltd.). Se realizó cada ensayo utilizando 6 comprimidos y cada uno de los resultados experimentales fue la media de 6 medidas. Se utilizó agua como líquido de ensayo y se determinó el tiempo requerido hasta que cada comprimido estuvo completamente disgregado y disuelto en agua.

Por cierto, los compuestos representados por sus nombres comerciales y utilizados en los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos fueron como sigue (véase, por ejemplo, Dictionary of Drug Additives 2007, publicado por YAKUJI-NIPPO Publishing Company):

1. Nombre comercial: Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC): Almidón parcialmente pre-gelatinizado;
2. Nombres comerciales: CEOLUS PH-301 y PH-102 (ASAHIKASEI Chemicals Co., Ltd.): Celulosas cristalinas;
3. Nombre comercial: Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.): Povidona;
4. Nombre comercial: Kollidon 25 (BASF Japan Ltd.): Povidona;
5. Nombre comercial: EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG): Copolímero de metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilamino-etilo o copolímero E de metacrilato de aminoalquilo;
6. Nombre comercial: EUDRAGIT L100-55 (Rohm GmbH & Co. KG): Copolímero de ácido metacrílico desecado LD;
7. Nombre comercial: EUDRAGIT RSPO (Rohm GmbH & Co. KG): Copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetil-amonio-etilo o copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS;
8. Nombre comercial: estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.);
9. Nombre comercial: PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.): D-Manitol;
10. Nombre comercial: Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.): Crospovidona;
11. Nombre comercial: poliplasdon XL-10 (ISP Company): Crospovidona;
12. Nombre comercial: CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.): Dióxido de silicio hidratado;
13. Nombre comercial: AEA (Sankyo LifeTech Co., Ltd.): Dietilamino-acetato de polivinil-acetal;
14. Nombre comercial: ETHOCEL 7 Premium (Nissin Chemical Industry Co., Ltd.): Etilcelulosa;
15. Nombre comercial: TC-5RW (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.): Hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo 1

Se disolvieron 25,0 g de imidafenacina y 12,5 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 738,75 g de agua purificada y 1723,75 g de etanol. Después, se cargaron 4962,5 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó después (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 128 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 750 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 375 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 3412,5 g de agua purificada y 7962,5 g de etanol. Después, se cargaron 3750 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire para pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 117 µm).

Además, se mezclaron 2600 g de los gránulos recubiertos resultantes, 14640 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la mezcla de estos componentes y la subsiguiente conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 9 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 5,6 kg (n=5) y 12 segundos (n=6), respectivamente.

Ejemplo 2

Se disolvieron 20,0 g de imidafenacina y 10,0 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 591 g de agua purificada y 1379 g de etanol. Después, se cargaron 4970 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 124 µm; contenido de almidón: 99,4 % en masa). Por separado, se disolvieron 750 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 375 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 3412,5 g de agua purificada y 7962,5 g de etanol. Después, se cargaron 3750 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 120 µm).

Además, se mezclaron 3250 g de los gránulos recubiertos resultantes, 13990 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 9 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 4,9 kg (n=5) y 10 segundos (n=6), respectivamente.

Ejemplo 3

Se disolvieron 16,7 g de imidafenacina y 8,3 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 483,5 g de agua purificada y 1151,5 g de etanol. Después, se cargaron 4975 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 119 µm; contenido de almidón: 99,5 % en masa). Por separado, se disolvieron 750 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 375 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 3412,5 g de agua purificada y 7962,5 g de etanol. Después, se cargaron 3750 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 115 µm).

Además, se mezclaron 3900 g de los gránulos recubiertos resultantes, 13340 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 9 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 5,2 kg (n=5) y 16 segundos (n=6), respectivamente.

Ejemplo 4

Se disolvieron 25,0 g de imidafenacina y 12,5 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 738,75 g de agua purificada y 1723,75 g de etanol. Después, se cargaron 2500 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) y 2462,5 g de CEOLUS PH-301 (ASAHIKASEI Chemicals Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) a la mezcla de almidón y celulosa según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 85 µm; contenido de almidón: 50 % en masa). Por separado, se disolvieron 750 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 375 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 3412,5 g de agua purificada y 7962,5 g de etanol. Después, se cargaron 3750 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa,

temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 118 µm).

Además, se mezclaron 2600 g de los gránulos recubiertos resultantes, 14640 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 7,7 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 5,2 kg (n=5) y 12 segundos (n=6), respectivamente

Ejemplo 5

Se disolvieron 20,0 g de imidafenacina y 10,0 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 591 g de agua purificada y 1379 g de etanol. Después, se cargaron 2500 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) y 2470 g de CEOLUS PH-301 (ASAHIKASEI Chemicals Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) a la mezcla de almidón y celulosa según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 120 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 80 µm; contenido de almidón: 50 % en masa). Por separado, se disolvieron 750 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 375 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 3412,5 g de agua purificada y 7962,5 g de etanol. Después, se cargaron 3750 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 123 µm).

Además, se mezclaron 3250 g de los gránulos recubiertos resultantes, 13990 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 7,2 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 5,5 kg (n=5) y 15 segundos (n=6), respectivamente.

Ejemplo 6

Se disolvieron 16,7 g de imidafenacina y 8,3 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 483,5 g de agua purificada y 1151,5 g de etanol. Después, se cargaron 2500 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) y 2475 g de CEOLUS PH-301 (ASAHIKASEI Chemicals Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) a la mezcla de almidón y celulosa según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 160 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 87 µm; contenido de almidón: 50 % en masa). Por separado, se disolvieron 750 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 375 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 3412,5 g de agua purificada y 7962,5 g de etanol. Después, se cargaron 3750 g del producto granulado anterior que contiene imidafenacina en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 99 µm).

Además, se mezclaron 3900 g de los gránulos recubiertos resultantes, 13340 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 7,2 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 5,4 kg (n=5) y 12 segundos (n=6), respectivamente.

Ejemplo 7

Se disolvieron 25,0 g de imidafenacina, 125 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 62,5 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 915 g de agua purificada y 1372,5 g de etanol. Después, se cargaron 4787,5 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 115 µm; contenido de almidón: 95,75 % en masa). Por separado, se disolvieron 940 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 470 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 5702,8 g de agua purificada y 8554,2 g de etanol. Después, se cargaron 4700 g del producto granulado anterior que contiene imidafenacina en un granulador de lecho fluido (FL-5, FREUND Industry Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 100 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,3 MPa, temperatura de suministro de aire: 80 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos (tamaño medio de partícula: 123 µm).

Además, se mezclaron 2600 g de los gránulos recubiertos resultantes, 14640 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 540 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 40 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 180 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 8,6 kN. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y tiempo requerido para disgregación y como resultado, se encontró que estas medidas eran 5,6 kg (n=5) y 12 segundos (n=6), respectivamente.

Ejemplo comparativo 1

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 4 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 196 g de agua purificada y 196 g de etanol. Se cargaron 392 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Company) y la solución preparada anteriormente se aplicó entonces (como recubrimiento) al alcohol de azúcar según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 15 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 50 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina.

Además, se mezclaron, conjuntamente, 25 g de este producto granulado que contiene imidafenacina, 374,5 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 45 g de POLYPLASDONE XL-10 (ISP Company) y 1 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 4,5 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 1,000 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 7,2 kg (n=5).

Ejemplo comparativo 2

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 40 g de POLYPLASDONE XL-10 (ISP Company) en una mezcla líquida que comprendía 178 g de agua purificada y 178 g de etanol. Después, se cargaron 356 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Company) y la solución preparada anteriormente se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 15 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 50 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (contenido de almidón: 89 % en masa).

Además, se mezclaron, conjuntamente, 25 g de este producto granulado que contiene imidafenacina, 374,5 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN), 45 g de POLYPLASDONE XL-10 (ISP Company) y 1 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 4,5 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 850 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 4,8 kg (n=5).

Ejemplo de ensayo 1

Las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos anteriores 1 a 6 se sometieron a un ensayo para evaluar la fotoestabilidad de las mismas. Se irradió cada muestra con rayos luminosos emitidos desde una lámpara D65 con una iluminancia de 4500 Lx durante aproximadamente 12 días. A este respecto, se evaluó la fotoestabilidad en base a la cantidad de productos de degradación formados durante el periodo. En la siguiente Tabla 1 se resumen

los resultados así obtenidos. Por cierto, el análisis cuantitativo de los productos de degradación se realizó según la técnica de cromatografía de líquidos (técnica HPLC). A este respecto, cuanto más alto es el valor numérico representado por el porcentaje (%), más baja es la fotoestabilidad de la muestra.

Técnica HPLC:

- 5 Columna utilizada: gel de sílice octadecilsilanizado (tamaño medio de partícula: 5 µm; 4,6 mm (diámetro interno) × 250 mm (longitud)) (GL Science Co., Ltd. con el nombre comercial de Inertsil ODS-3,);

Líquido A: Se añadió dietilamina a ácido fosfórico diluido (1→200) y se controló su valor de pH a 6,0;

Líquido B: Acetonitrilo para uso en cromatografía de líquidos;

Líquido C: Metanol para uso en cromatografía de líquidos;

- 10 Líquido portador: El gradiente de concentración se controló cambiando la relación de mezcla del líquido A, líquido B y líquido C;

Detector: UV;

Longitud de onda utilizada para medida: 220 nm.

Tabla 1

Muestra	Antes de la irradiación de luz		Después de la irradiación de luz	
	Indiv. (max.), %	Total (%)	Indiv. (max.), %	Total (%)
Ej. 1	0,15	0,3	0,15	0,5
Ej. 2	0,09	0,2	0,23	0,7
Ej. 3	0,12	0,2	0,26	0,9
Ej. 4	0,12	0,2	0,27	1,2
Ej. 5	0,10	0,3	0,63	1,9
Ej. 6	0,13	0,3	0,97	2,6
Ej. Comparat. 1	ND	ND	3,19	6,0
Ej. Comparat. 1	0,12	0,20	2,97	6,0

15

Ejemplo 8

- Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 127 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de EUDRAGIT EPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 364 g de agua purificada y 546 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado anterior que contiene imidafenacina en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 20 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,15 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.
- Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 800 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 5,2 kg (n=5).

35

Ejemplo 9

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 128 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de AEA (Sankyo LifeTech Co., Ltd.) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 91 g de agua purificada y 819 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 20 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,2 MPa, temperatura de suministro de aire: 60 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.

Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 800 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 4,8 kg (n=5).

Ejemplo 10

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de EUDRAGIT L100-55 (Rohm GmbH & Co. KG) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 91 g de agua purificada y 819 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 10 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,15 MPa, temperatura de suministro de aire: 50 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.

Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 830 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 5,5 kg (n=5).

Ejemplo 11

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 128 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de EUDRAGIT RSPO (Rohm GmbH & Co. KG) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 91 g de agua purificada y 819 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 20 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,15 MPa, temperatura de suministro de aire: 60 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.

Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de

vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 780 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 4,8 kg (n=5).

5 Ejemplo 12

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 127 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de Kollidon 25 (BASF Japan Ltd.) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 364 g de agua purificada y 546 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 15 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,15 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.

Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 820 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 4,9 kg (n=5).

Ejemplo comparativo 3

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 129 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Además, se mezclaron 60,0 g del producto granulado resultante que contiene imidafenacina, 457,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 790 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 4,9 kg (n=5).

Ejemplo comparativo 4

Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 130 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de ETHOCEL 7 Premium (Nissin Chemical Industry Co., Ltd.) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 91 g de agua purificada y 819 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 20 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,15 MPa, temperatura de suministro de aire: 60 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.

Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de

0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 830 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 5,5 kg (n=5).

Ejemplo comparativo 5

- Se disolvieron 4,0 g de imidafenacina y 2 g de Kollidon 90F (BASF Japan Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 157,6 g de agua purificada y 236,4 g de etanol. Después, se cargaron 794 g de Almidón 1500G (Colorcon Japan, LLC) en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y la solución anterior se aplicó entonces (como recubrimiento) al almidón según la técnica de pulverización superior (cantidad de líquido a ser pulverizado: 18 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,1 MPa, temperatura de suministro de aire: 70° C.) para dar de este modo un producto granulado que contiene imidafenacina (tamaño medio de partícula: 130 µm; contenido de almidón: 99,25 % en masa). Por separado, se disolvieron 60 g de TC-5RW (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y 30 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.) en una mezcla líquida que comprendía 364 g de agua purificada y 546 g de etanol. Después, se cargaron 300 g del producto granulado que contiene imidafenacina preparado anteriormente en un granulador de lecho fluido de volteo (NQ-160, Dalton Co., Ltd.) y se aplicó entonces la solución así preparada al producto granulado según la técnica de pulverización lateral (cantidad de líquido a ser pulverizado: 15 g/min, presión de aire utilizada para la pulverización: 0,15 MPa, temperatura de suministro de aire: 70 °C) para dar de este modo gránulos recubiertos.

- Además, se mezclaron 78,0 g de los gránulos recubiertos resultantes, 439,2 g de PEARLITOL (ROQUETTE JAPAN Co., Ltd.), 16,2 g de Kollidon CL-F (BASF Japan Ltd.) y 1,2 g de CARPREX #67 (DSL Japan Co., Ltd.), conjuntamente, seguidos por la adición, a la mezcla resultante, de 5,4 g de estearato de magnesio (derivado de vegetales) (Taihei Chemical Industry Co., Ltd.), la subsiguiente mezcla de estos componentes y la conformación de la mezcla resultante en comprimidos que tienen cada uno un peso de 180 mg y un contenido de imidafenacina de 0,1 mg utilizando una máquina de comprimir rotatoria con una presión de compresión de 800 kg. Se inspeccionaron los comprimidos resultantes en cuanto a dureza y como resultado, se encontró que era de 4,4 kg (n=5).

Ejemplo de ensayo 2

- Las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos anteriores 8 a 12 y Ejemplos comparativos 3 a 5 se sometieron a un ensayo para evaluar la fotoestabilidad de las mismas. Se irradió cada muestra con rayos luminosos emitidos desde una lámpara D65 con una iluminancia de 2000 a 4500 Lx durante aproximadamente 18 días. A este respecto, se evaluó la fotoestabilidad en base a la cantidad de productos de degradación formados durante el período. En la siguiente Tabla 2 se resumen los resultados así obtenidos. Por cierto, el análisis cuantitativo de los productos de degradación se realizó según la técnica de cromatografía de líquidos (técnica HPLC).

Técnica HPLC:

Columna utilizada: gel de sílice octadecilsilanizado (tamaño medio de partícula: 5 µm; 4,6 mm (diámetro interno) × 150 mm (longitud)) (GL Science Co., Ltd. con el nombre comercial de Inertsil ODS-3,);

- Líquido A: Se disolvió octanosulfonato de sodio (1,08 g) en ácido fosfórico diluido (1→1000) seguido por el ajuste del volumen final a 1000 ml.

Líquido B: Acetonitrilo para uso en cromatografía de líquidos;

Líquido portador: El gradiente de concentración se controló cambiando la relación de mezcla del líquido A al líquido B;

Detector: UV;

- Longitud de onda utilizada para medida: 220 nm.

Tabla 2

Muestra	Antes de la irradiación de luz		Después de la irradiación de luz	
	Indiv. (max.), %	Total (%)	Indiv. (max.), %	Total (%)
Ej. 8	0,08	0,1	0,19	0,5
Ej. 9	ND	--	0,3	0,7
Ej. 10	0,03	0,1	1,16	2,6
Ej. 11	0,06	0,1	0,66	1,9
Ej. 12	0,05	0,1	1,49	3
Ej. Comparat. 3	0,03	0,1	7,65	13,7
Ej. Comparat. 4	0,35	0,5	8,69	21,1
Ej. Comparat. 5	0,04	0,1	3,24	7,1

Ejemplo de ensayo 3

Las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 6 se analizaron en cuanto a la uniformidad de contenido.

5 Ensayo para evaluar la uniformidad de contenido:

Se tomaron las preparaciones farmacéuticas candidatas (10 comprimidos de cada una) y se evaluó el contenido de imidafenacina por la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Se calcularon el contenido del ingrediente principal (componente eficaz) (la proporción (%) del ingrediente principal con relación a la cantidad indicada (100 %)) y el valor medio del mismo y la desviación típica (véase la ecuación (1) dada más adelante) y se determinó el valor de aceptación de la uniformidad de contenido (véase la ecuación (2) dada más adelante).

Fórmula numérica 1

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - A)^2}{n-1}} \quad \dots (1)$$

En la fórmula (1), S significa la desviación típica; n representa el número total (10) de cada muestra analizada; X representa el contenido del ingrediente principal (la proporción (%) del ingrediente principal con relación a la cantidad indicada (100 %)) presente en cada muestra individual analizada; y A representa la media de los valores medidos (contenidos) X_1 a X_n .

$$\text{Valor de aceptación} = |100 - A| + S \times 2,2 \quad \dots (2)$$

En esta fórmula, A y S son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula (1) precedente.

En adición, cuando "el valor de aceptación varía de 0 a 15 %" y "la desviación típica varía de 0 a 3,5 %", la cantidad de dispersión en los valores medidos de los contenidos de fármaco (componente eficaz) presentes en los comprimidos preparados es bastante pequeña y por consiguiente, se reconocerá que el componente eficaz no causa nunca ninguna segregación del componente eficaz entre los comprimidos preparados y se podría decir que "la uniformidad de contenido de fármaco del componente eficaz está ciertamente asegurada entre los comprimidos resultantes". Por otro lado, cuando "el valor de aceptación está fuera del intervalo de 0 a 15 %" y "la desviación típica está también fuera del intervalo de 0 a 3,5 %", la cantidad de dispersión en los valores medidos de los contenidos de fármaco (componente eficaz) es bastante grande y por consiguiente, se reconocerá que el componente eficaz causa con seguridad la segregación del componente eficaz entre los comprimidos y se podría decir asimismo que "los comprimidos tienen cada uno una baja uniformidad de contenido de fármaco del componente eficaz en los comprimidos resultantes." A este respecto, la expresión "el intervalo apropiado de la desviación típica" o "la desviación típica varía de 0 a 3,5 %" especificada en la presente invención significa uno de los valores numéricos, que se consideran necesarios para la garantía de calidad y que podrían indicar el hecho de que la composición obtenida comprende ciertamente una cantidad constante deseada de un componente eficaz.

Técnica HPLC:

Columna utilizada: gel de sílice octadecilsilanizado (tamaño medio de partícula: 3 μ m; 4,6 mm (diámetro interno) $\times$ 50 mm (longitud)) (GL Science Co., Ltd. con el nombre comercial de Inertsil ODS-3,);

Fase móvil: Se disolvió 1-octanosulfonato de sodio (1,08 g) en ácido fosfórico diluido (1 $\rightarrow$ 1000) seguido por el ajuste del volumen final hasta 1000 ml. A 700 mL de este líquido, se añadieron 300 mL de acetonitrilo para uso en cromatografía de líquidos;

Detector: UV;

Longitud de onda utilizada para medida: 220 nm.

Tabla 3

Muestra	Contenido medio (%)	Desviación típica (σ)	Valor de aceptación (%)
Ej. 1	104,7	1,7	8,4
Ej. 2	103,6	0,9	5,6
Ej. 3	104,0	0,8	5,8
Ej. 4	102,7	1,2	5,3

Ej. 5	104,6	1,4	7,7
Ej. 6	104,3	1,2	6,9

Los datos listados en la anterior Tabla 1 indican claramente que, con respecto a las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 6, la cantidad de los productos de degradación generados cuando los comprimidos preparados a partir de las preparaciones se irradian con rayos luminosos se reduce con el aumento de la concentración de imidafenacina presente en el producto granulado que contiene imidafenacina. Además, cuando los resultados observados de este modo se comparan entre el Ejemplo 1 y el Ejemplo 4; entre el Ejemplo 2 y el Ejemplo 5; y entre el Ejemplo 3 y el Ejemplo 6, se encuentra que cuanto mayor es la cantidad de almidón presente en el producto granulado, más pequeña es la cantidad de los productos de degradación generados cuando los comprimidos preparados a partir de las preparaciones se irradian con rayos luminosos. Con respecto a las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 6, la cantidad total de los productos de degradación generados no excede del 3 % y la cantidad máxima de los productos de degradación individuales generados no excede del 1 %. Esto indica claramente que estas preparaciones farmacéuticas son estables a la luz. Al contrario de esto, la cantidad total de los productos de degradación generados excede del 5 % y la cantidad máxima de los productos de degradación individuales generados excede con seguridad del 2 % en los comprimidos preparados en el Ejemplo comparativo 1 en el que el producto granulado se prepara sin utilizar almidón y el producto granulado no se somete a ningún tratamiento de recubrimiento y en los comprimidos preparados en el Ejemplo comparativo 2 en el que el producto granulado no se somete a ningún tratamiento de recubrimiento.

Además, en el caso de los comprimidos preparados en los Ejemplos 8 a 12 en los que los productos granulados se forman utilizando almidón y se recubren con diferentes tipos de agentes de recubrimiento no celulósicos, la cantidad total de los productos de degradación no excede del 3 % y los comprimidos o las preparaciones farmacéuticas deberían ser por tanto consideradas como estables a los rayos luminosos. Sin embargo, la cantidad total de los productos de degradación excede sin duda del 13 %, en el caso de los comprimidos o de la preparación farmacéutica obtenida en el Ejemplo comparativo 3 en el cual el producto granulado no se recubre con ningún agente de recubrimiento, y la cantidad total de los productos de degradación excede sin duda del 7 %, en el caso de los comprimidos o de las preparaciones farmacéuticas obtenidas en los Ejemplos comparativos 4 y 5 en los que el producto granulado se recubre con un agente de recubrimiento celulósico. Por consiguiente, las preparaciones farmacéuticas preparadas en estos Ejemplos comparativos deben presentar una fotoestabilidad sustancialmente reducida o afectada.

En adición, se puede confirmar, en base a los datos listados en la anterior Tabla 3, que las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 6 presentan claramente una excelente uniformidad de contenido puesto que las desviaciones típicas no exceden de 3,5 y los valores de aceptación no exceden de 15,0. Además, los resultados observados para las preparaciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 3 indican claramente que la uniformidad de contenido se reduce cuando aumenta la concentración de imidafenacina en el producto granulado que contiene imidafenacina.

Aplicabilidad industrial

La presente invención permite la preparación de un comprimido que contiene imidafenacina de disgregación rápida oral que tiene una excelente fotoestabilidad y uniformidad de contenido.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un comprimido de disgregación rápida oral que comprende las siguientes etapas:

(A) granulación de imidafenacina junto con almidón para dar de este modo un producto granulado que tiene una concentración de imidafenacina que varía de 0,001 a 3 % en masa y una concentración de almidón que varía de 40 a 99,999 % en masa;

(B) recubrimiento del producto granulado preparado en la etapa (A) con un agente de recubrimiento no celulósico; y

(C) mezcla del producto granulado obtenido en la etapa precedente (B) con un excipiente y un agente de disgregación y después conformación de la mezcla resultante en un comprimido según la técnica de moldeado por compresión.

2. El método de preparación como se indica en la reivindicación 1, en el que el agente de recubrimiento utilizado en la etapa (B) es un copolímero de metacrilato de aminoalquilo.