

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/423** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61P 29/00** (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: **25.05.2007 E 07744105 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2022497**

54 Título: **Composición oral que comprende ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico o una de sus sales**

30 Prioridad:

**26.05.2006 JP 2006146257**

**26.05.2006 JP 2006146315**

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

**28.05.2014**

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-5 Nishishinjuku 3-Chome Shinjuku-ku  
Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**KAKUDA, SAHOE;  
YAHATA, TATSUHITO y  
KANEKO, MASASHI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 463 455 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 oral que comprende ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico o una de sus sales**

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición oral que contiene ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico o una de sus sales y polivinilpirrolidona.

**Técnica anterior**

El ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico (de ahora en adelante referido como T-5224) o una de sus sales es un compuesto en desarrollo como agente terapéutico para enfermedades inflamatorias dirigido al factor de transcripción AP-1 (Documento de Patente 1).

T-5224 es un medicamento escasamente soluble con baja solubilidad en las secreciones dentro del tracto gastrointestinal (en el intervalo de ácido a neutro). Como resultado, cuando se administra oralmente T-5224 sólido, la absorción desde el tracto gastrointestinal no es adecuada. Además, cuando se administra oralmente una disolución alcalina de T-5224, debido al cambio de la propiedad de disolución por la secreción dentro del tracto gastrointestinal, T-5224 precipita, y no se consigue una absorción adecuada.

Para mejorar la solubilidad de los medicamentos escasamente solubles, se han estudiado diversas tecnologías farmacéuticas. Por ejemplo, (1) un método para mejorar la solubilidad elaborando una sal del medicamento escasamente soluble, (2) un método para elaborarlo en una forma amorfa, (3) un método para hacerlo soluble mediante la formación de un clatrato de ciclodextrina, (4) un método para hacerlo soluble mediante la adición de un agente tensioactivo (5) un método para disolverlo en un disolvente con afinidad por el medicamento escasamente soluble (por ejemplo, Macrogol y propilenglicol, y similares) (6) un método para la elaboración de partículas finas (Documento no de Patente 1).

Sin embargo, (1) debido al cambio de la propiedad disolución por la secreción en el interior del tracto gastrointestinal, la sal de T-5224 precipita; (2) con un método para hacerlo soluble mediante la adición de un agente tensioactivo, es una preocupación el daño al tracto gastrointestinal debido al agente tensioactivo; (3) con respecto al método para su elaboración en una forma amorfa, un método para la elaboración de un clatrato de ciclodextrina, y un método para la elaboración de partículas finas, estos requieren dispositivos especiales de elaboración y procesos complejos, y la producción no es fácil; (4) con respecto a un método para disolverlo en disolventes que tienen afinidad por los medicamentos escasamente solubles, existe la preocupación de que pueda haber efectos secundarios de los disolventes, y además para la elaboración de gelatinas blandas y similares, son necesarios un dispositivo especial de elaboración y procesos complejos, y la elaboración no es fácil.

No se conocen formulaciones de T-5224 o una de sus sales que tengan buena absorción a través de la administración oral y que puedan ser producidas fácilmente.

**Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional 03/042150**

Documento no de Patente 1: Editado por The Society of Powder Technology, Japan/Division of Particulate Design and Preparations "Particle Design and Pharmaceutical Technology that are useful now" Primera edición, Jiho, Inc., 1 de Septiembre de 2003, págs. 205-211.

**Descripción de la invención**

Se desea una composición oral (1) que se pueda producir sin necesidad de nuevos equipos de elaboración; (2) que pueda ser producida con etapas simples; (3) que mantenga la solubilidad estable incluso con los cambios en el pH del tracto gastrointestinal y cuya absorción del tracto gastrointestinal se mejore.

**Medios para resolver los problemas**

En estas condiciones, los autores de la presente invención llevaron a cabo una intensa investigación y descubrieron que con una composición oral en la que se añade polivinilpirrolidona a T-5224, la absorción de T-5224 se mejora en gran medida incluso en el intervalo neutro en el que hay una baja solubilidad. Especialmente, con una composición sólida oral en la que la polivinilpirrolidona y una sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más se añaden a T-5224 y una disolución acuosa oral en la que la polivinilpirrolidona se añade a T-5224, se encontró que la absorción de T-5224 resultaba mejorada en gran medida, y los autores de la presente invención completaron la presente invención.

**Ventajas de la invención**

5 La composición oral de T-5224 que contiene la polivinilpirrolidona de la presente invención es ventajosa como una composición de medicamento oral (1) que se puede producir sin necesidad de nuevos equipos de elaboración; (2) que puede ser producida con etapas simples; (3) que mantiene la solubilidad estable incluso con los cambios en el pH del tracto gastrointestinal y cuya absorción en el tracto gastrointestinal se mejora.

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

10 La presente invención se describirá en detalle a continuación.

El % utilizado en la presente descripción es % en peso a menos que se indique lo contrario. % p/v es el % en peso/volumen a 20°C. El pH es el valor a 20°C.

15 La presente invención es una composición oral sólida que contiene T-5224 o una de sus sales, polivinilpirrolidona, y una sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más. La presente invención es también una disolución acuosa oral que contiene T-5224 o una de sus sales y polivinilpirrolidona.

20 En comparación con la composición medicinal que no contiene polivinilpirrolidona y una sustancia alcalina, la composición sólida oral de la presente invención había mejorado y mantenido la solubilidad de T-5224 escasamente soluble en el intervalo neutro, y la absorción resultó mejorada en gran medida.

25 El T-5224 o una de sus sales utilizado en la presente invención se pueden producir por medio del método descrito en el folleto de la Publicación Internacional Número 03/042150, por ejemplo.

La cantidad de T-5224 contenido en la composición sólida oral de la presente invención es de 0,1-50% de la composición, y preferiblemente 1-30%.

30 Con respecto al T-5224 o una de sus sales, cuando están presentes isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos y tautómeros y similares), la presente invención incluye estos isómeros, y la presente invención incluye también solvatos, hidratos y diversas formas cristalinas.

35 Los ejemplos de la "sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más" incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, meglumina, arginina, e hidratos de arginina, y sales de los mismos, y similares. Los ejemplos preferidos incluyen L-arginina y un hidrato de la misma, y carbonato de potasio. Los ejemplos más preferidos incluyen L-arginina y un hidrato de la misma.

40 Para sustancias que tienen isómeros ópticos tales como arginina y similares, estos puede ser isómeros ópticos tales como isómeros L o isómeros D, mezclas de los mismos, e hidratos de los mismos.

La cantidad de mezcla de la sustancia alcalina es de 0,1-30 partes en peso con respecto a T-5224, y es preferiblemente de 0,5 a 10 partes de peso, y más preferiblemente de 1 a 6 partes en peso.

45 La polivinilpirrolidona utilizada en la composición sólida oral de la presente invención no está particularmente limitada, pero los ejemplos incluyen polivinilpirrolidona K-30, polivinilpirrolidona K-25 y polivinilpirrolidona K-17, y similares.

50 La cantidad de mezcla de polivinilpirrolidona es 0,1-30 partes en peso con respecto a T-5224 y es preferiblemente de 0,1-6 partes en peso, y más preferiblemente 0,3 a 3 partes en peso.

En la composición sólida oral de la presente invención, se puede añadir adicionalmente un excipiente.

55 Los ejemplos de los excipientes incluyen alcoholes de azúcar tales como eritritol, manitol, xilitol, y sorbitol, y similares; azúcares tales como azúcar blanco blando, sacarosa en polvo, lactosa, y la glucosa y similares; ciclodextrinas, tales como  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, y sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina de sodio, y similares; celulosa tal como celulosa cristalina y celulosa microcristalina, y similares; y almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado, y similares. Con respecto a estos excipientes, se pueden añadir un tipo o dos o más tipos combinados. Los excipientes preferibles incluyen excipientes solubles en agua tales como alcoholes de azúcar, azúcares y ciclodextrinas, y similares. Para los  
60 alcoholes de azúcar se prefiere adicionalmente manitol, para los azúcares se prefiere adicionalmente lactosa, para las ciclodextrinas se prefieren adicionalmente  $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

La cantidad de excipiente añadido no está particularmente limitada, y se añade una cantidad que corresponda a la formulación.

En la composición sólida oral de la presente invención, se pueden utilizar los aditivos que se utilizan típicamente en medicamentos dentro del intervalo que no interfiera en el efecto de la presente invención. Para este tipo de aditivos, los ejemplos incluyen disgregantes, agentes aglutinantes, lubricantes, correctores del sabor, colorantes, agentes aromatizantes, agentes tensioactivos, agentes de recubrimiento, y plastificantes y similares.

5 Los ejemplos de los disgregantes incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y almidón parcialmente pregelatinizado, y similares.

10 Los ejemplos de los agentes aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, carmelosa sódica, y metilcelulosa, y similares.

Los ejemplos de los lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y ésteres de sacarosa de ácidos grasos, y similares.

15 Los ejemplos de los correctores de sabor incluyen aspartamo, sacarina, stevia, taumatina y acesulfame de potasio y similares.

20 Los ejemplos de los colorantes incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, rojo alimentario Núm. 102, amarillo alimentario Núm. 4, y amarillo alimentario Núm. 5, y similares.

25 Los ejemplos de los agentes saborizantes incluyen aceites esenciales tales como aceite de naranja, aceite de limón, aceite de menta, y aceite de pino, y similares; esencias tales como esencia de naranja, esencia de menta, y similares; sabores tales como sabor de cereza, sabor de vainilla, sabor de fruta, y similares; sustancias aromáticas en polvo tales como micras de manzana, micras de plátano, micras de melocotón, micras de fresa, y micras de naranja, y similares; y vainillina y etil vainillina, y similares.

Los ejemplos de los agentes tensioactivos incluyen laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado, y similares.

30 Los ejemplos de los agentes de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroximetil celulosa, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, y copolímero S de ácido metacrílico, y similares.

35 Los ejemplos de los plastificantes incluyen citrato de trietilo, macrogol, triacetina, y propilenglicol, y similares.

Estos aditivos se utilizan por separado o se combinan y se utilizan dos o más tipos. Las cantidades de adición no están particularmente limitadas, y dependiendo del objetivo, estos se pueden mezclar de modo que sus efectos se expresan adecuadamente.

40 Utilizando aditivos de formulación tales como excipientes, portadores, y diluyentes, y similares médicamente admisibles, según sea necesario, la composición sólida oral de la presente invención se puede utilizar como una formulación en comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos finos, polvos, comprimidos de desintegración rápida, formulaciones que se disuelven antes de su uso, jarabes secos, o formulaciones de polvo, y similares. Con la  
45 composición de la presente invención, con el fin de tener el T-5224 que es una sustancia escasamente soluble disuelto en el tracto gastrointestinal y para mantener este estado, el T-5224, la sustancia alcalina, y la polivinilpirrolidona que son los constituyentes están preferiblemente en estrecho contacto. Por ejemplo, se prefieren los comprimidos, las cápsulas, y las formulaciones que han pasado a través de un proceso de granulación (gránulos, gránulos finos, polvos, comprimidos de desintegración rápida, formulaciones que se disuelven antes de su uso,  
50 jarabe seco o formulaciones en polvo, y similares). Son más preferidos los comprimidos y las cápsulas. Son adicionalmente preferidos los comprimidos.

55 El método de administración, la dosificación, y la frecuencia de dosificación se seleccionan de acuerdo con la edad de los pacientes, el peso corporal, y los síntomas. Normalmente, la cantidad para exhibir el efecto médico se administra una vez o dividida en varias veces al día, y para un adulto normal, para T-5224, se administran 1-2000 mg de una vez o divididos varias veces al día.

60 El método para la elaboración de la composición sólida oral de la presente invención en una formulación no está particularmente limitada y se lleva a cabo mediante los métodos normales. En el caso de los comprimidos, los ejemplos incluyen métodos en los que el prensado de comprimidos se lleva a cabo después de la creación de material granulado por granulación en lecho fluidificado, granulación en húmedo, granulación por agitación, granulación en seco, granulación por extrusión o similares, y un método de prensado de comprimidos directo en el que la composición se mezcla y el prensado del comprimido se lleva a cabo directamente. En el caso de las cápsulas, los ejemplos incluyen métodos en los que las cápsulas se llenan con material granulado o directamente

con la composición. La composición sólida oral de la presente invención se puede pulverizar y utilizar si fuera necesario.

5 Cuando se producen comprimidos, se prefiere el método de prensado de comprimidos directo, y es más preferido un método de prensado de comprimidos directo que utiliza excipientes directamente comprimibles solubles en agua. Los excipientes directamente comprimibles solubles en agua incluyen lactosa directamente comprimible, manitol directamente comprimible, el sorbitol directamente comprimible y similares.

10 Para el excipiente directamente comprimible, se utiliza preferiblemente manitol directamente comprimible.

15 Cuando se producen por medio del método de prensado de comprimidos directo utilizando L-arginina como sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más, preferiblemente, el prensado de comprimidos se lleva a cabo utilizando hidrato de L-arginina o un producto hidratado de L-arginina, y secando después de esto. Es más preferido llevar a cabo el prensado de comprimidos utilizando hidrato de L-arginina o un producto hidratado de L-arginina y el producto hidratado de polivinilpirrolidona y, a continuación, secando. Mediante el prensado de comprimidos utilizando hidrato de L-arginina o un producto hidratado de L-arginina, se mejora la estabilidad física tal como la dureza del comprimido y similares.

20 En comparación con la disolución acuosa oral que contiene solubilizantes o agentes solubilizantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol 6000, la disolución acuosa oral de la presente invención tiene un efecto de mantenimiento de la solubilidad y una estabilidad mejorados en gran medida con respecto a los cambios en el pH, y además, se mejora enormemente la absorción de T-5224.

25 El T-5224 o una de sus sales utilizados en la disolución acuosa oral de la presente invención se producen de acuerdo con el método descrito en el folleto de la Publicación Internacional Número 03/042150.

La cantidad de T-5224 contenido en la disolución acuosa oral de la presente invención es 0,001-50% p/v con respecto a la disolución acuosa oral, preferiblemente 0,01-20% p/v.

30 Con respecto al T-5224 o una de sus sales, cuando están presentes isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos y tautómeros y similares), la presente invención incluye estos isómeros, y la presente invención incluye también los solvatos, los hidratos y diversas formas cristalinas.

35 La polivinilpirrolidona utilizada en la composición sólida oral de la presente invención no está particularmente limitada, pero los ejemplos incluyen polivinilpirrolidona K-30, polivinilpirrolidona K-25 y polivinilpirrolidona K-17, y similares. La cantidad de mezcla de polivinilpirrolidona es 0,1-100 partes en peso con respecto a T-5224 o la sal del mismo y es preferiblemente 0,5-20 partes en peso, y más preferiblemente de 1 a 10 partes en peso.

40 La disolución acuosa oral de la presente invención se puede formular por medio de métodos convencionales y no está limitada. Por ejemplo, el T-5224 o una de sus sales y la polivinilpirrolidona se disuelven en un disolvente acuoso. Preferiblemente, se disuelve en un disolvente acuoso en el que se disuelve una sustancia alcalina. Los ejemplos de sustancias alcalinas incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio, y L-de arginina, y similares.

45 Además, el pH de la disolución acuosa resultante se puede ajustar con un ajustador de pH.

El pH de la disolución acuosa oral de la presente invención es preferiblemente de 1 a 10, y más preferiblemente de 3 a 9.

50 En la disolución acuosa oral de la presente invención, se pueden utilizar los aditivos que se utilizan típicamente en los medicamentos dentro del intervalo que no interfiera en el efecto de la presente invención. Para este tipo de aditivos, los ejemplos incluyen ajustadores de pH, correctores del sabor, agentes aromatizantes, agentes tensioactivo, y solubilizantes y similares.

55 Los ejemplos de los ajustadores de pH incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, glicina, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, y ácido maleico, y similares.

Los ejemplos de los correctores de sabor incluyen aspartamo, sacarina, stevia, taumatina y acesulfame de potasio y similares.

60 Los ejemplos de los agentes saborizantes incluyen aceites esenciales tales como aceite de naranja, aceite de limón, aceite de menta, y aceite de pino, y similares; esencias tales como esencia de naranja, esencia de menta, y similares; sabores tales como sabor de cereza, sabor de vainilla, sabor de fruta, y similares; polvo aromático tal como micras de manzana, micras de plátano, micras de melocotón, micras de fresa, y micras de naranja, y similares;

y vainillina y etilvainillina, y similares.

Los ejemplos de los agentes tensioactivos incluyen lauril sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado, y similares.

Los ejemplos de los solubilizantes incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y similares.

Estos aditivos se utilizan por separado o se combinan y se utilizan dos o más tipos. Las cantidades de mezcla no están particularmente limitadas, y dependiendo del objetivo, se pueden mezclar de modo que sus efectos se expresen adecuadamente.

Utilizando aditivos de formulación tales como excipientes portadores, y diluyentes, y similares, médicamente admisibles, según sea necesario, la disolución acuosa oral de la presente invención se puede utilizar como una formulación en disoluciones, jarabes, limonadas, y similares. Además, el método de administración, la dosis, y la frecuencia de dosificación se seleccionan de acuerdo con la edad, el peso corporal, y los síntomas de los pacientes. Normalmente, la cantidad para exhibir el efecto médico se administra una vez o dividida en varias veces al día, y para un adulto normal, para T-5224, se administran 1-2000 mg de una vez o divididos varias veces al día.

A continuación, se explican las ventajas de la presente invención con los siguientes ejemplos de ensayo. Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de disolución (composición sólida oral)

Para las muestras, se utilizaron la composición del ejemplo 1 y las composiciones de los Ejemplos Comparativos 1 a 3. Todas las muestras son comprimidos que contienen 10 mg de T-5224.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de paletas de ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa, el número de revoluciones de paleta fue de 50 rpm. Las muestras se colocaron en 250 mL del primer fluido para la prueba de disgregación de la Farmacopea Japonesa, y ésta se agitó durante 30 minutos (disolución de ensayo de pH 1,2). Este fue un método en el que el pH se cambió a lo largo del tiempo añadiendo, después de 30 minutos, de 125 ml de 0,2 moles/L de hidrogenofosfato disódico (disolución de ensayo de pH 5,6), y después de 30 minutos adicionales, añadiendo 125 ml (pH de la muestra de ensayo 6,8). La disolución de la muestra se recogió periódicamente. La velocidad de disolución (%) de T-5224 se determinó por medio del método de densidad óptica. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

muestra	tiempo de disolución		
	15 minutos (pH 1,2)	45 minutos (pH 5,6)	90 minutos (pH 6,8)
Ejemplo 1	18,5	61,9	53,8
Ejemplo comparativo 1	0,1	0,5	9,3
Ejemplo comparativo 2	0,3	0,8	8,4
Ejemplo comparativo 3	0,2	1,6	22,9

El comprimido del Ejemplo 1 que contenía T-5224, polivinilpirrolidona, y L-arginina mostró una buena disolución en disoluciones de ensayo en el intervalo ácido y neutro en comparación con el comprimido del Ejemplo comparativo 1 que no contenía polivinilpirrolidona y L-arginina, y el comprimido del Ejemplo comparativo 2 que contenía polivinilpirrolidona y no contenía L-arginina, y el comprimido del Ejemplo comparativo 3 que contenía L-arginina y no contenía polivinilpirrolidona.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de disolución (composición sólida oral)

Para las muestras, se utilizaron la composición del ejemplo 2, la composición del Ejemplo 3, y las composiciones de los Ejemplos Comparativos 4-7. Todas las muestras eran comprimidos que contenían 10 mg de T-5224.

El mismo ensayo de disolución a pH variable se llevó a cabo como en el ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

muestra	tiempo de disolución		
	15 minutos (pH 1,2)	45 minutos (pH 5,6)	90 minutos (pH 6,8)
ejemplo 2	55,9	81,1	93,3
ejemplo 3	47,1	68,3	76,2
Ejemplo comparativo 4	6,1	10,6	20,6
Ejemplo comparativo 5	0,1	2,1	14,3
Ejemplo comparativo 6	0,1	1,6	11,4
ejemplo comparativo 7	1,4	10,4	18,3

La composición del ejemplo 2 en la que se añade L-arginina como sustancia alcalina y la composición del ejemplo 3 en la que se añade carbonato de potasio exhibieron una disolución mejorada en comparación con la composición del Ejemplo comparativo 4 en la que se añade el bicarbonato de sodio, que es una sustancia alcalina cuya disolución al 5% p/v tiene un pH de menos de 10, la composición del Ejemplo comparativo 5 en la que se añade glicina, que es un aditivo soluble en agua débilmente ácido, y las composiciones del Ejemplo comparativo 6 y Ejemplo comparativo 7 en las que se añaden el fosfato de calcio dibásico anhidro y el aluminometasilicato de magnesio, que son la sustancia alcalina que no se disuelven en agua.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de disolución (composición sólida oral)

Para las muestras, se utilizaron las composiciones de los Ejemplos 8-11 y el Ejemplo comparativo 9 y el Ejemplo comparativo 10. Todas las muestras fueron comprimidos o cápsulas que contenían 10 mg de T-5224.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de paletas de ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa. El número de revoluciones de la paleta fue de 50 rpm. Las muestras se colocaron en 900 ml de una disolución tampón de McIlvaine de pH 6,8 y se agitaron durante 30 minutos. Las disoluciones de ensayo se recogieron periódicamente, y la velocidad de disolución (%) de T-5224 se determinó mediante espectrofotometría. La disolución tampón de McIlvaine de pH 6,8 se preparó utilizando 0,1 mol/l de ácido cítrico y 0,2 mol/l de fosfato dibásico de sodio y ajustando el pH a 6,8, y los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

muestra	tiempo de disolución	
	15 minutos	30 minutos
Ejemplo 8	85,1	83,2
Ejemplo 9	86,0	85,1
Ejemplo 10	74,8	91,7
Ejemplo 11	78,7	76,1
Ejemplo comparativo 9	57,8	61,3
Ejemplo comparativo 10	0,0	1,4

Las composiciones en las que se añadió polivinilpirrolidona a una razón en peso de 0,3 veces el peso (ejemplo 11), 0,5 veces el peso (ejemplo 8), 1 vez el peso (ejemplo 9), 3 veces el peso (Realización 10) exhibieron una disolución mejorada en comparación con la composición del Ejemplo comparativo 9, en la que se añade L-arginina a tres veces el peso con respecto a T-5224 y en el que no se añade polivinilpirrolidona, y la composición del Ejemplo comparativo 10 en la que una cápsula se carga con T-5224.

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de disolución (composición sólida oral)

Para las muestras, se utilizaron las composiciones de los Ejemplos 17 y 18. Ambos son cápsulas que contienen 20 mg de T-5224.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de paletas de ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa. El número de revoluciones de la paleta era de 50 rpm. Las muestras se colocaron en 900 ml de una disolución tampón ajustada a pH 6,8 utilizando 0,025 moles/L de ácido cítrico y 0,05 mol/l de fosfato dibásico de

sodio, y se agitó durante 30 minutos. Las disoluciones de ensayo se recogieron periódicamente, y la velocidad de disolución (%) de T-5224 se determinó por medio de espectrofotometría. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

muestra	tiempo de disolución	
	15 minutos	30 minutos
Ejemplo 17	90,9	93,2
Ejemplo 18	84,0	86,5

5 Las dos las composiciones de ejemplo 17, en las que se añade manitol directamente comprimible como excipiente, y el ejemplo 18 en el que se añade almidón de maíz mostraron una buena disolución.

Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de disolución (composición sólida oral)

10 Para las muestras, se utilizaron las composiciones de los Ejemplos 19, 20 y 22. Son cápsulas que contienen 80 mg y 40 mg de T-5224, y un comprimido que contiene 40 mg de T-5224.

15 Se realizó el mismo ensayo de disolución que en el ejemplo de ensayo 4. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

muestra	tiempo de disolución	
	15 minutos	30 minutos
Ejemplo 19	92,6	85,4
Ejemplo 20	93,1	97,5
Ejemplo 22	82,8	99,2

20 El comprimido del Ejemplo 22 y la cápsula del Ejemplo 20, que contenían 40 mg de T-5224, y la cápsula del Ejemplo 19, que contenía 80 mg de T-5224, mostraron todos una buena disolución.

Ejemplo de ensayo 6: Prueba de administración oral para perros (composición sólida oral)

Para las muestras, se utilizaron las composiciones de los ejemplos 4 a 10 y el Ejemplo comparativo 8.

25 Se mantuvieron en ayunas perros Beagle macho (n = 4 a 6 perros) de 10-15 kg de peso durante aproximadamente 17 horas desde el día antes de la administración del fármaco. Se administraron por vía oral con las muestras de los Ejemplos 4-10, 10 mg/kg de T-5224 y con la muestra del Ejemplo comparativo 8, 30 mg/kg de T-5224. Después de la administración, los perros ingirieron 20 ml de agua. Se recogió sangre periódicamente de la vena de la pata delantera, y después de la eliminación de la proteína del plasma obtenido con acetónitrilo, se midió la concentración de T-5224 mediante el método LC-MS/MS. Se determinó el valor del área bajo la curva (AUC) para la curva de concentración plasmática-tiempo durante 0 a 6 horas. La unidad para el valor AUC es  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ . Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

muestra	composición de administración (razón de material contenido)	dosis de administración (mg/kg)	AUC <sub>0-6</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )
	T-5224: PVP: L-arginina		
Ejemplo 4	1: 3: 6	10	0,72
Ejemplo 5	1: 3: 3	10	0,66
Ejemplo 6	1: 3: 2	10	0,35
ejemplo 7	1: 3: 1	10	0,25
Ejemplo 8	1: 0,5: 3	10	0,83
Ejemplo 9	1: 1: 3	10	0,71
Ejemplo 10	1: 3: 3	10	0,52

muestra	composición de administración (razón de material contenido)	dosis de administración (mg/kg)	AUC <sub>0-6</sub> (µg·hr/mL)
	T-5224: PVP: L-arginina		
Ejemplo comparativo 8	carga de la cápsula con el fármaco original	30	0,13

En comparación con el ejemplo comparativo 8 en el que se administró una dosificación de 30 mg/kg por vía oral, las composiciones sólidas orales de la presente invención (ejemplos 4-10) en las que se administraron por vía oral 10 mg/kg aumentaron en gran medida los valores de AUC.

5

Ejemplo de ensayo 7: Solubilidad a pH neutro (disoluciones acuosas orales)

Para las muestras, 11 a 13 se utilizaron las composiciones de los Ejemplos 27 a 29 y las composiciones de los Ejemplos Comparativos. Todas son disoluciones que contienen 10 mg/ml de T-5224.

10

Cada muestra se diluyó con disolución tampón de pH 6,8 (preparada utilizando 0,1 mol/l de ácido cítrico y 0,2 mol/L de fosfato de sodio dibásico), de modo que la concentración de T-5224 fuera de aproximadamente 100 µg/ml. Estas disoluciones se dejaron reposar en un baño a 37°C, y la centrifugación se llevó a cabo después de 1 hora. La concentración (mg/ml) de T-5224 en el sobrenadante se midió utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

15

Tabla 7

muestra	tiempo de reposo	
	0 hr	1 hr
Ejemplo 27	98,8	98,1
Ejemplo 28	104,4	101,7
Ejemplo 29	103,1	103,6
Ejemplo comparativo 11	5,9	8,2
Ejemplo comparativo 12	20,8	20,4
Ejemplo comparativo 13	8,6	9,7

20

Todas las disoluciones de los Ejemplos 27 a 29, que contenían polivinilpirrolidona, mantuvieron la solubilidad incluso cuando se diluyeron con una disolución tampón de pH 6,8 en comparación con las disoluciones del Ejemplo comparativo 11, que no contenían aditivos, el Ejemplo comparativo 12, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa, y el Ejemplo comparativo 13, que contenía Macrogol 6000.

25

Ejemplo de ensayo 8: Ensayo de disolución (solución acuosa oral)

Para las muestras, se utilizaron las composiciones de los Ejemplos 30-35 y las composiciones de los Ejemplos Comparativos 14 a 15.

30

Ek ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de paletas de ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa, el número de revoluciones de paleta fue de 50 rpm. Las muestras que contenían 10 mg de T-5224 se colocaron en 250 mL del primer fluido para el ensayo de disgregación de la Farmacopea Japonesa, y éste se agitó durante 30 minutos (disolución de ensayo de pH 1,2). Este fue un método en el que el pH se cambió a lo largo del tiempo añadiendo, después de 30 minutos, 125 ml de fosfato dibásico de sodio de 0,2 moles/l (disolución de ensayo de pH 5,6), y después de 30 minutos adicionales, añadiendo 125 ml (pH de la muestra de ensayo 6,8). La disolución de la muestra se recogió periódicamente. La velocidad de disolución (%) de T-5224 se determinó por medio de espectrofotometría. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

35

Tabla 8

muestra	tiempo de disolución		
	15 minutos	45 minutos	90 minutos
Ejemplo 30	98,4	95,4	96,4
Ejemplo 31	96,8	92,4	96,9

muestra	tiempo de disolución		
	15 minutos	45 minutos	90 minutos
Ejemplo 32	100,5	100,0	96,6
ejemplo 33	93,0	94,4	90,1
Ejemplo 34	92,5	90,7	83,9
Ejemplo 35	90,6	90,2	86,5
Ejemplo comparativo 14	0,0	1,3	13,6
Ejemplo comparativo 15	10,0	41,4	57,6

Los ejemplos 30, 31, 33, 34, que son disoluciones ácidas que contienen polivinilpirrolidona, y los ejemplos 32 y 35, que son disoluciones alcalinas que contienen polivinilpirrolidona, mantienen una buena solubilidad en comparación con el ejemplo comparativo 14, que es una suspensión acuosa, y el Ejemplo comparativo 15, que es una disolución alcalina.

Ejemplo de ensayo 9: Ensayo de administración oral a perros (solución acuosa oral)

Para las muestras, se utilizaron las composiciones de los Ejemplos 36, 37 y del Ejemplo comparativo 16.

Se mantuvieron en ayunas perros Beagle macho (n = 4 a 5 perros) de 10-15 kg de peso durante aproximadamente 17 horas desde el día antes de la administración del fármaco. Se administraron por vía oral con las muestras de los Ejemplos 36 y 37, 10 mg/kg de T-5224 y con la muestra del Ejemplo comparativo 16, 30 mg/kg de T-5224. Después de la administración, los perros ingirieron 20 ml de agua. Se recogió sangre periódicamente de la vena de la pata delantera, y después de la eliminación de la proteína del plasma obtenido con acetoneitrilo, se midió la concentración de T-5224 mediante el método LC-MS/MS. Se determinó el valor del área bajo la curva (AUC) para la curva de concentración en plasma-tiempo durante 0 a 6 horas. La unidad para el valor AUC es  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

muestra	composición de administración	dosis de administración (mg/kg)	AUC
Ejemplo 36	solución (alcalina)	10	0,48
Ejemplo 37	solución (ácida)	10	0,49
Ejemplo comparativo 16	carga de la cápsula con la sustancia fármaco	30	0,13

En comparación con el Ejemplo comparativo 16 en el que se administró una dosis de 30 mg/kg por vía oral, las composiciones sólidas orales de la presente invención (ejemplos 36, 37) en las que se administraron por vía oral 10 mg/kg aumentaron en gran medida los valores de AUC.

A continuación, la presente invención se describirá proporcionando ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita a éstos. Además, en los ejemplos y los ejemplos comparativos de las composiciones sólidas orales, el T-5224 y la L-arginina se utilizan ambos en forma de polvo pulverizado.

Ejemplo comparativo 1

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 150 mg de T-5224; 2400 mg de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 52,5 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 22,5 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 175 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,0 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

Ejemplo comparativo 2

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 150 mg de T-5224; 450 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 1950 mg de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 52,5 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 22,5 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 175 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,0 mm. Esto dio lugar a

comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 3

5 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 150 mg de T-5224; 450 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1.950 mg de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 52,5 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 22,5 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 175 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,0 mm. Esto dio lugar a comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 4

15 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 1.000 mg de bicarbonato de sodio; 1000 mg de  $\beta$ -ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 50 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 25 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 247,5 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio lugar a comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 5

20 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 600 mg de glicina; 1000 mg de  $\beta$ -ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 206 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio lugar a comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 6

25 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 600 mg de fosfato de calcio dibásico anhidro (Fujicalin SG de Fuji Kagaku); 1000 mg de  $\beta$ -ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 206 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio lugar a comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 7

30 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 600 mg de magnesio aluminometasilicato (Neusilin VS2 de Fuji Kagaku); 1000 mg de  $\beta$ -ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 206 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio lugar a comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 8

35 Se tamizó T-5224 a través de un tamiz de malla 60, y 450 mg del resultante se cargaron en cápsulas de tamaño 000. Esto dio como resultado cápsulas con un contenido de T-5224 de 450 mg.

#### Ejemplo comparativo 9

40 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 910 mg de manitol directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 27 mg de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 14 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 135 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo comparativo 10

Se cargaron 10 mg de T-5224 en cápsulas de tamaño 4. Esto dio como resultado cápsulas con un contenido de T-5224 de 10 mg.

Ejemplo comparativo 11

5 Se disolvieron 800 mg de T-5224 en 40 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. A 4 mL de esta disolución se les añadieron 4 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL.

Ejemplo comparativo 12

10 Se disolvieron 800 mg de T-5224 en 40 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En 4 ml de esta disolución se disolvieron 720 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5E de Shinetsu Kagaku), y a continuación se añadieron 4 ml de agua purificada. Esto dio como resultado una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL.

15 Ejemplo comparativo 13

Se disolvieron 800 mg de T-5224 en 40 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En 4 ml de esta disolución se disolvieron 720 mg de polietilenglicol 6000, y a continuación se añadieron 4 ml de agua purificada. Esto dio como resultado una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL.

20 Ejemplo comparativo 14

Se suspendieron 10 mg de T-5224 en 5 ml de agua purificada, dando como resultado una suspensión con un contenido de T-5224 de 10 mg.

25 Ejemplo comparativo 15

En 5 ml de agua purificada se disolvieron 12,7 mg de sal de trisodio de T-5224, dando como resultado una disolución acuosa con un contenido de T-5224 de 10 mg.

30 Ejemplo comparativo 16

El T-5224 se tamizó a través de un tamiz de malla 60, y 450 mg del resultante se utilizaron para cargar cápsulas de tamaño 000. Esto dio como resultado cápsulas con un contenido de T-5224 de 450 mg.

35 Ejemplo 1

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 150 mg de T-5224; 450 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 450 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1500 mg de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 52,5 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 22,5 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 (aberturas de 500 micrómetros) y se mezcló para formar un polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 175 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,0 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

45 Ejemplo 2

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 600 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1000 mg de  $\beta$ -ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 206 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

55 Ejemplo 3

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 600 mg de carbonato de potasio; 1000 mg de  $\beta$ -ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 206 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

60 Ejemplo 4

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1,2 g de T-5224; 3,6 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de

ISP Corp.); 7,2 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 3,6 g de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 0,312 g de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 0,156 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 133,9 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 5

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 10 g de T-5224; 30 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 30 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 61,1 g de lactosa directamente comprimible (Pharmatose DCL-14 del DMV Corp.); 2,6 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 1,3 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 135 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7,0 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 6

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1,2 g de T-5224; 3,6 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 2,4 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 8,4 g de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 0,312 g de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 0,156 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 133,9 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 7

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1,2 g de T-5224; 3,6 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 1,2 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 9,6 g de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 0,312 g de Kollidon CL (de BASF Corp.); y 0,156 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 133,9 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 8

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 20 g de T-5224; 10 g humedecidos de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 60 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 129,7 g de manitol directamente comprimible pulverizado (Parteck M100 de Merck Corp.); 4,6 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 5,8 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 6,5 mm. Esto se secó a continuación a 40°C y dio como resultado comprimidos con peso de comprimido de 115 mg con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 9

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 20 g de T-5224; 20 g humedecidos de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 60 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 119,6 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 4,6 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 5,8 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 6,5 mm. Esto se secó a continuación a 40°C y dio como resultado comprimidos con peso de comprimido de 115 mg con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 10

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 20 g de T-5224; 60 g humedecidos de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 60 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 79,6 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 4,6 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 5,8 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 6,5 mm. Esto se secó a continuación a 40°C y dio como resultado comprimidos con peso de comprimido de 115 mg con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### Ejemplo 11

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 10 g de T-5224; 3 g humedecidos de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 30 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 67,4 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 2,3 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 2,3 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 6,5 mm. Esto se secó a continuación a 40°C y dio como resultado comprimidos con peso de comprimido de 115 mg con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### 10 Ejemplo 12

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-25 (Plasdone K25 de ISP Corp.); 600 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1000 mg de β-ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 206 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### 20 Ejemplo 13

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1,2 g de T-5224; 3,6 g de polivinilpirrolidona K-17 (Kollidon 17PF de BASF Corp.); 2,4 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 8,4 g de manitol directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 0,312 g de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 0,156 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 133,9 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### 30 Ejemplo 14

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1,2 g de T-5224; 3,6 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 3,6 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 3,6 g de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 3,6 g de β-ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 0,312 g de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 0,156 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 133,9 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 7,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### 35 Ejemplo 15

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 100 mg de T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 300 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 300 mg de β-ciclodextrina (Celldex B-100 de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 20 mg de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 10 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 103 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 6,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### 40 Ejemplo 16

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 5 g de T-5224; 5 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 15 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1,68 g de manitol directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 0,55 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 0,28 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar un polvo mezclado. El polvo mezclado se granuló mediante granulación en seco, dando como resultado gránulos de T-5224.

#### 50 Ejemplo 17

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 2 g de T-5224; 2 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 6 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 12,1 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 0,5 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 0,5 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar un polvo mezclado. Se utilizó un cargador de cápsulas circular para cargar cápsulas de tamaño 2 con 230 mg de la mezcla de polvo, dando como resultado cápsulas con un contenido de T-5224 de 20 mg.

#### 60 Ejemplo 18

5 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 2 g de T-5224; 2 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 6 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 12,1 g de almidón de maíz; 0,5 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 0,5 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar un polvo mezclado. Se utilizó un cargador de cápsulas circular para cargar cápsulas de tamaño 2 con 230 mg de la mezcla de polvo, dando como resultado cápsulas con un contenido de T-5224 de 20 mg.

#### Ejemplo 19

10 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 8 g de T-5224; 8 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 24 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 0,8 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 0,8 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar un polvo mezclado. Se utilizó un cargador de cápsulas circular para cargar cápsulas de tamaño 0 con 416 mg de la mezcla de polvo, dando como resultado cápsulas con 80 mg de contenido de T-5224.

#### 15 Ejemplo 20

20 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 4 g de T-5224; 4 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 12 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 24,2 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 0,9 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 0,9 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar un polvo mezclado. Se utilizó un cargador de cápsulas circular para cargar cápsulas de tamaño 0 con 460 mg de la mezcla de polvo, dando como resultado cápsulas con 40 mg de contenido de T-5224.

#### 25 Ejemplo 21

30 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1 g de T-5224; 1 g humedecido de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 3 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 0,1 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 0,1 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 10 mm. Esto se secó a continuación a 40°C, dando como resultado comprimidos con un peso de comprimido de 416 mg con 80 mg de contenido de T-5224.

#### 35 Ejemplo 22

40 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 10 g de T-5224; 10 g humedecidos de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 30 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 1 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto se secó a continuación a 40°C, dando como resultado comprimidos con un peso de comprimido de 208 mg con 40 mg de contenido de T-5224.

#### Ejemplo 23

45 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 106 mg de sal de amonio T-5224; 300 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 300 mg de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 1.000 mg de lactosa directamente comprimible (Tabletose 80 de Meggle Corp.); 40 mg de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 20 mg de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 176,6 mg del polvo de formación de comprimidos con un troquel que presentaba un diámetro de 8 mm. Esto dio como resultado T-5224 comprimidos de sal de amonio (con un contenido de T-5224 de 10 mg).

#### Ejemplo 24

55 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 1 g de T-5224; 3 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 10 g de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 10 g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$  Celldex-CD de Nihon Shokuhin Kako Corp. Ltd.); 0,48 g de crospovidona (Kollidon CL de BASF Corp.); y 0,24 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir de 247,2 mg del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto dio como resultado comprimidos con un contenido de T-5224 de 10 mg.

#### 60 Ejemplo 25

Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 50 g de T-5224; 50 g humedecidos de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone

5 K29/32 de ISP Corp.); 150 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 302 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 11,5 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 11,5 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto se secó a continuación a 40°C y dio como resultado comprimidos con peso de comprimido de 230 mg con un contenido de T-5224 de 20 mg.

#### Ejemplo 26

10 Los siguientes se pesaron y se mezclaron: 20 g de T-5224; 21,5 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.); 73,0 g humedecidos de L-arginina (Ajinomoto Corp.); 121,5 g de manitol pulverizado directamente comprimible (Parteck M100 de Merck Corp.); 4,7 g de carboximetilalmidón sódico (Primogel de Matsutani Corp.); y 4,6 g de estearato de magnesio. Esto se tamizó con un tamiz de malla 30 y se mezcló para formar polvo de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron a partir del polvo de formación de comprimidos con un punzón que tenía un diámetro de 8,5 mm. Esto se secó a continuación a 50°C y dio como resultado comprimidos con peso de comprimido de 230 mg con un contenido de T-5224 de 20 mg.

#### Ejemplo 27

20 Se disolvieron 800 mg de T-5224 en 40 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En 4 ml de esta disolución se disolvieron 240 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 4 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL.

#### Ejemplo 28

25 Se disolvieron 800 mg de T-5224 en 40 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En 4 ml de esta disolución se disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 4 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL.

#### Ejemplo 29

30 Se disolvieron 800 mg de T-5224 en 40 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En 4 ml de esta disolución se disolvieron 720 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 4 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL.

#### Ejemplo 30

35 Se disolvieron 160 mg de T-5224 en 8 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En esta disolución se disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 8 ml de ácido clorhídrico de 0,1 moles/L para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL con un pH de 3,5.

#### Ejemplo 31

45 Se disolvieron 160 mg de T-5224 en 8 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En esta disolución se disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 8 ml de ácido tartárico de 0,1 mol/l para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL con un pH de 3,2.

#### Ejemplo 32

50 Se disolvieron 160 mg de T-5224 en 8 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En esta disolución se disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 5 ml de agua purificada a 5 ml de esta disolución para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/ml con un pH de 10,8.

#### Ejemplo 33

55 Se disolvieron 160 mg de T-5224 en 8 ml de una disolución acuosa de L-arginina de 10 mg/ml. En esta disolución se disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 8 ml de ácido clorhídrico de 0,1 moles/L para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL con un pH de 5,2.

#### Ejemplo 34

Se disolvieron 160 mg de T-5224 en 8 ml de una disolución acuosa de L-arginina de 10 mg/ml. En esta disolución se

disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 8 ml de ácido tartárico 0,1 mol/l para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL con un pH de 3,3.

Ejemplo 35

5 Se disolvieron 160 mg de T-5224 en 8 ml de una disolución acuosa de L-arginina de 20 mg/ml. En esta disolución se disolvieron 480 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 8 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL con un pH de 8,8.

10 Ejemplo 36

Se disolvió 1 g de T-5224 en 50 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En esta disolución se disolvieron 3 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y después se añadieron 50 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/mL con un pH de 10,8.

15 Ejemplo 37

20 Se disolvió 1 g de T-5224 en 50 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En esta disolución se disolvieron 3 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.), y a continuación se añadieron 27 ml de ácido clorhídrico de 0,3 moles/L y 23 ml de agua purificada para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 10 mg/ml con un pH de 1,6.

Ejemplo 38

25 Se disolvieron 2 g de T-5224 en 15,5 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 3,5 ml de agua purificada. Se añadió agua purificada a 10 ml de esta disolución para obtener 100 ml. A continuación, el agua purificada se añadió adicionalmente a 10 ml de esta disolución para obtener 100 ml. En 30 ml de esta disolución, se disolvieron 90 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 1 mg/ml con un pH de 7,5.

30 Ejemplo 39

35 Se disolvieron 2 g de T-5224 en 15,5 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 3,5 ml de agua purificada. Se añadió agua purificada a 10 ml de esta disolución para obtener 100 ml. A continuación, el agua purificada se añadió adicionalmente a 10 ml de esta disolución para obtener 100 ml. A continuación, el agua purificada se añadió adicionalmente a 10 ml de esta disolución para obtener 100 ml. En esta disolución, se disolvieron 30 mg de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 0,1 mg/ml con un pH de 7,0.

40 Ejemplo 40

Se disolvió 1 g de T-5224 en 43 ml de hidróxido de sodio de 0,1 moles/L. En esta disolución, se disolvieron 3 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.). A esta disolución se le añadieron 2,5 ml de ácido clorhídrico de 1 mol/l para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 20 mg/ml con un pH de 5,9.

45 Ejemplo 41

50 Se disolvieron 0,5 gramos de T-5224 en 3,9 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 5,1 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvieron 1,5 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 8,3.

Ejemplo 42

55 Se disolvieron 0,5 gramos de T-5224 y 0,5 g de L-arginina en 9 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvieron 1,5 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) y se añadieron 0,8 ml de disolución de ácido clorhídrico de 1 mol/L para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 7,8.

Ejemplo 43

60 Se disolvió 1 g de T-5224 en 7,7 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 10 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvieron 0,5 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 9,3.

Ejemplo 44

Se disolvió 1 g de T-5224 en 7,7 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 10 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvió 1 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 9,0.

5

Ejemplo 45

Se disolvió 1 g de T-5224 en 7,7 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 10 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvieron 1,5 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 8,7.

10

Ejemplo 46

Se disolvió 1 g de T-5224 en 7,7 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 10 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvieron 2 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 8,4.

15

Ejemplo 47

Se disolvió 1 g de T-5224 en 7,7 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/L y 10 ml de agua purificada. En esta disolución, se disolvieron 3 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 50 mg/ml con un pH de 8,1.

20

Ejemplo 48

Se disolvieron 2 g de T-5224 en 15,5 ml de hidróxido de sodio de 0,5 moles/l. En esta disolución, se disolvieron 2 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con 100 mg/ml el contenido de T-5224 con un pH de 9,6.

25

Ejemplo 49

Se disolvieron 2 g de T-5224 en 15,5 ml de hidróxido de sodio de 0,5 mol/l. En esta disolución, se disolvieron 4 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 100 mg/ml con un pH de 8,8.

30

Ejemplo 50

Se disolvieron 2 g de T-5224 en 7,7 ml de hidróxido de sodio de 1 mol/L. En esta disolución, se disolvió 1 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 200 mg/mL con un pH de 10,0.

35

Ejemplo 51

Se disolvieron 2 g de T-5224 en 7,7 ml de 1 mol/L de hidróxido de sodio. En esta disolución, se disolvieron 2 g de polivinilpirrolidona K-30 (Plasdone K29/32 de ISP Corp.) para obtener una disolución con un contenido de T-5224 de 200 mg/mL con un pH de 9,4.

45

**Aplicabilidad industrial**

Una composición oral de T-5224 que contiene polivinilpirrolidona acuerdo con la presente invención se puede producir con etapas simples sin necesidad de nuevos equipos de elaboración. Mantiene la solubilidad estable incluso con los cambios en el pH del tracto gastrointestinal y cuya absorción del tracto gastrointestinal se mejora.

50

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición sólida oral que contiene ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico o una de sus sales; polivinilpirrolidona; y una sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más.
2. La composición sólida oral según la reivindicación 1, en donde la sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más es L-arginina o carbonato de potasio.
- 10 3. La composición sólida oral según la reivindicación 1, en donde la sustancia alcalina cuya disolución acuosa al 5% p/v tiene el pH de 10 o más es L-arginina.
4. La composición sólida oral de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3, en donde la composición sólida oral contiene un excipiente soluble en agua.
- 15 5. La composición sólida oral de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, en donde la composición sólida oral es un comprimido o una cápsula.
6. La composición sólida oral de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, en donde la composición sólida oral es un comprimido.
- 20 7. Una disolución acuosa oral que contiene ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico o una de sus sales y polivinilpirrolidona.
- 25 8. La disolución acuosa oral de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la concentración de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico es de 0,01-20% p/v.
9. La disolución acuosa oral de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde la cantidad de polivinilpirrolidona es 1-10 veces la de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propiónico.
- 30 10. La disolución acuosa oral de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 7 a la reivindicación 9, en donde el pH de la disolución acuosa oral es de 3 a 9.
- 35