

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 166**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07851703 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2101737**

54 Título: **Dispersión sólida que contiene revaprazán y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

22.12.2006 KR 20060132722

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

18.09.2014

73 Titular/es:

**YUHAN CORPORATION (100.0%)
49-6 TAEBANG-DONG, TONGJAK-GU
SEOUL 156-754, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, YOUNG-JOON y
HYUN, CHANG-KEUN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 496 166 T3

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

DESCRIPCIÓN

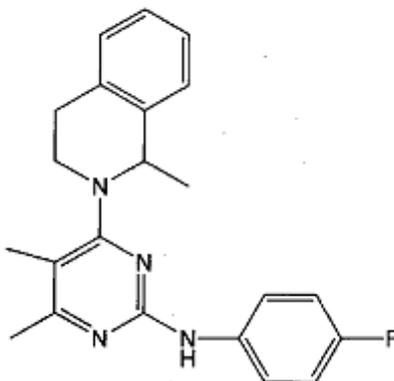
Dispersión sólida que contiene revaprazán y proceso para la preparación de la misma

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una dispersión sólida en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, o una mezcla de los mismos y a un proceso para preparar la misma. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida y a un proceso para preparar la composición farmacéutica.

Antecedentes de la técnica

Revaprazán, cuyo nombre químico es 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenilamino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)pirimidina, se representa con la siguiente Fórmula 1. El revaprazán se puede usar en una forma de una sal de adición ácida, que incluye, por ejemplo, sal de HCl (véase la Publicación Internacional N° WO 1996/05177).

Fórmula 1

El revaprazán o su sal se une de forma reversible a un sitio de intercambio de H^+/K^+ de una bomba de protones (H^+/K^+ ATPasa) que existe en una célula parietal gástrica de modo que la secreción de H^+ en el lumen gástrico se inhibe de forma competitiva. El revaprazán o su sal también se une a un sitio específico de H^+/K^+ ATPasa, inhibiendo de esta manera el transporte de H^+ y suprimiendo la secreción de un ácido al lumen gástrico, lo que da como resultado un aumento del pH intragástrico. A diferencia de los inhibidores de la bomba de protones irreversible, por ejemplo, omeprazol, revaprazán o su sal no depende de la activación de ácidos de un fármaco en el estómago o del estado de secreción de una bomba de protones. Por lo tanto, basándose en el mecanismo diferente de inhibidores de la bomba de protones irreversible, tales como omeprazol, revaprazán o su sal se clasifica en un antagonista de la bomba de ácidos (APA).

Mientras tanto, revaprazán tiene muy baja solubilidad en agua, es decir, menos de 0,2 mg/ml, y debido a dicha solubilidad tan baja, su disolución en un tracto gastrointestinal es baja. Por lo tanto, cuando revaprazán se administra por vía oral, su tasa de absorción es relativamente baja. El revaprazán también tiene fuertes propiedades de adherencia y de aglutinación, y por lo tanto, cuando revaprazán se formula en una cápsula o un comprimido, éste se puede pegar a un punzón o a un troquel, mostrando de ese modo baja procesabilidad de formulación.

El documento WO 2006/076338 desvela formas de dosificación farmacológicas que se pueden usar para tratar enfermedades caracterizadas por secreción anómala de ácido. Las formas de dosificación tienen un núcleo que contiene un inhibidor de la bomba de protones rodeado por un revestimiento entérico o por partículas múltiples que contienen inhibidor de la bomba de protones, estando rodeada cada partícula por un revestimiento entérico.

40 Divulgación del Problema Técnico de la Invención

Los presentes inventores estudiaron la mejora de las propiedades fisicoquímicas del revaprazán, es decir, baja velocidad de disolución y baja procesabilidad de formulación. Como resultado, se encontró que, cuando la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, y/o un agente tensioactivo para preparar en una forma de dispersión sólida, la solubilidad y la disolución de revaprazán mejoran notablemente, mostrando de ese modo una biodisponibilidad notablemente mejorada. Además, se ha encontrado que las propiedades de adherencia y de aglutinación de revaprazán se pueden mejorar para dar como resultado un aumento de su procesabilidad de formulación.

50

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una dispersión sólida que contiene revaprazán.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que incluye la dispersión sólida que contiene revaprazán y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Además, es otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de la dispersión sólida que contiene revaprazán.

10 Además, es otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para preparar la composición farmacéutica.

Solución Técnica

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una dispersión sólida en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, o una mezcla de los mismos.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de la dispersión sólida, proceso que comprende la suspensión de revaprazán y uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, y una mezcla de los mismos en agua para obtener una suspensión; y el secado de la suspensión.

30 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un gránulo, proceso que comprende la suspensión de revaprazán y uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, y una mezcla de los mismos en agua para obtener una suspensión; y secar por pulverización la suspensión en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un gránulo, proceso que comprende la granulación mediante la adición de una solución de aglutinante a una mezcla de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un comprimido, proceso que comprende la compresión de una mezcla de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o la compresión de una mezcla de un gránulo obtenido a partir de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una cápsula, proceso que comprende el llenado de una cápsula con una mezcla de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o llenar una cápsula con una mezcla de un gránulo obtenido a partir de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Efectos Ventajosos

50 De acuerdo con la presente invención, la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, y/o un agente tensioactivo para preparar una forma de dispersión sólida, aumentando de este modo las propiedades de penetración y de solubilidad del fármaco (es decir, revaprazán), lo que da como resultado un aumento de la solubilidad y/o velocidad de disolución de revaprazán notablemente, mejorando de ese modo su biodisponibilidad. Y además, la capacidad de adherencia y la aglutinación se pueden reducir y por lo tanto su procesabilidad de formulación se puede mejorar. Además, la dispersión sólida se puede preparar usando agua como un medio, y por lo tanto, los problemas potenciales debidos al uso de disolventes orgánicos, por ejemplo, problemas de seguridad causados por disolvente residual, se pueden evitar.

55 Breve Descripción de las Figuras

60 La FIG. 1 muestra resultados del ensayo de disolución comparativa de formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención y una formulación convencional [una cápsula que contiene la dispersión sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 (Δ), un comprimido preparado de acuerdo con el Ejemplo 3 (\square), y una cápsula rellena con revaprazán en polvo (\circ)].

La FIG. 2 muestra resultados de estudios farmacocinéticos que usan un perro beagle de una formulación preparada de acuerdo con la presente invención y una formulación convencional [un comprimido preparado de acuerdo con el Ejemplo 36 (\bullet) y una cápsula rellena con revaprazán en polvo (\blacktriangle)].

65 La FIG. 3 es una imagen de microscopía electrónica de barrido de una dispersión sólida (Ejemplo 6) preparada de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 4 es una imagen de microscopía electrónica de barrido de una dispersión sólida (Ejemplo 11) de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 5 es una imagen de microscopía de polarización de partículas de revaprazán.

5 Mejor Modo para Realizar la Invención

A través de la presente memoria descriptiva, la expresión "superficie modificada" se refiere a revestir o adherir un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, o similares, en o sobre partículas de revaprazán.

10 El término "revaprazán" se refiere a 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenilamino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il) pirimidina, incluyendo su sal farmacéuticamente aceptable, tal como clorhidrato de revaprazán, sulfato de revaprazán, nitrato de revaprazán, alcanfor sulfonato de revaprazán (es decir, camsilato de revaprazán), tiocianato de revaprazán, fosfato de revaprazán, carbonato de revaprazán, y similares. Preferentemente, el término
15 "revaprazán" incluye clorhidrato de revaprazán.

De acuerdo con la presente invención, la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, y/o un agente tensioactivo para preparar en una forma de dispersión
20 sólida, aumentando de este modo las propiedades de penetración y de solubilidad del fármaco (es decir, revaprazán), que da como resultado un aumento de la solubilidad y/o la velocidad de disolución de revaprazán notablemente, mejorando así su biodisponibilidad. Y además, la capacidad de adherencia y la aglutinación se pueden reducir y por lo tanto su procesabilidad de formulación se puede mejorar. Además, la dispersión sólida se puede preparar usando agua como un medio, y por lo tanto, los problemas potenciales debidos al uso de disolventes orgánicos, por ejemplo, problemas de seguridad causados por disolvente residual, se pueden evitar.

25 La presente invención proporciona una dispersión sólida en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, o una mezcla de los mismos.

30 El polímero soluble en agua se puede seleccionar entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polietilenglicol, un copolímero de ácido poliacrílico soluble en agua (por ejemplo, Eudragit E o carbómero), alcohol de polivinilo, y una mezcla de los mismos y, preferentemente se puede seleccionar entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, y una
35 mezcla de los mismos. Más preferentemente, el polímero soluble en agua puede ser polivinilpirrolidona.

El sacárido soluble en agua se puede seleccionar entre el grupo que consiste en lactosa, azúcar blanco, sacarosa, manitol, sorbitol, xilitol, trehalosa, maltitol, dulcitol, inositol, dextrina, ciclodextrina (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -
40 ciclodextrina, γ -ciclodextrina, o hidroxipropil β -ciclodextrina, y específicamente, hidroxipropil β -ciclodextrina), y una mezcla de los mismos. Preferentemente, el sacárido soluble en agua se puede seleccionar entre el grupo que consiste en lactosa, manitol, ciclodextrina, y una mezcla de los mismos.

El tensioactivo se puede seleccionar entre el grupo que consiste de éster de sorbitán o éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 80™), éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester L1695™),
45 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (por ejemplo, Solutol HS 15™), aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno (por ejemplo, Cremophor RH 40™, Cremophor RH 60™), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (por ejemplo, Poloxámero 407™, Poloxámero 118™), derivado sintético de la vitamina E (por ejemplo, vitamina E TPGS™), éster de alquilo de polioxietileno (por ejemplo, Brij 52™), microgol glicérido de ácido graso (por ejemplo, Gelucire 44/14™), éster de ácido graso de poliglicerilo (por ejemplo, Plurol oleique™), ácidos biliares (por ejemplo, ácido taurocólico), lauril sulfato sódico, lecitina, éster de ácido graso de glicerilo (por ejemplo, monoestearato de glicerilo), estearato de polioxietileno, y una mezcla de los mismos. Preferentemente, el tensioactivo se puede seleccionar entre el grupo que consiste de éster de sorbitán o éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa, 15-hidroxiestearato de polietilenglicol, aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, derivado sintético de la
50 vitamina E, ácido graso de glicérido microgol, y una mezcla de los mismos. Más preferentemente, el tensioactivo puede ser éster de ácido graso de sacarosa, aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno, 15-hidroxiestearato de polietilenglicol, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, o una mezcla de los mismos.

La dispersión sólida de acuerdo con la presente invención se puede preparar usando uno o una combinación de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, y un agente tensioactivo. Por ejemplo, una dispersión sólida
60 se puede preparar con partículas de revaprazán modificadoras de la superficie con polivinilpirrolidona, éster de ácido graso de sacarosa, y de aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno.

La cantidad de revaprazán incorporado como un principio activo en la dispersión sólida de acuerdo con la presente invención depende de una forma de dosificación unitaria administrada para conseguir un objetivo curativo, por
65 ejemplo, para tratar una úlcera. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria puede incluir revaprazán en el intervalo de 10 a 600 mg, específicamente, de 50 a 400 mg. Aunque un tamaño medio de partícula de revaprazán no está

limitado, el tamaño medio de partícula del mismo puede ser de aproximadamente 50 μm o menor.

La cantidad del polímero soluble en agua, sacárido soluble en agua, o tensioactivo que está contenido en la dispersión sólida de acuerdo con la presente invención se puede ajustar teniendo en cuenta las propiedades para preparar una dispersión sólida. Preferentemente, la superficie de las partículas de revaprazán se puede modificar con uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, y una mezcla de los mismos en una cantidad de 5 a 900 partes en peso, preferentemente de 20 a 200 partes en peso, basada en 100 partes en peso de revaprazán. Más preferentemente, las partículas de revaprazán tienen la superficie modificada con 5 a 30 partes en peso de polivinilpirrolidona, de 20 a 100 partes en peso de éster de ácido graso de sacarosa, y de 10 a 100 partes en peso de aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno, basada en 100 partes en peso de revaprazán.

La presente invención incluye, dentro de su alcance, una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El vehículo farmacéuticamente aceptable de la composición según de acuerdo con la presente invención incluye cualquier diluyente, agente disgregante, lubricante convencionales, y similares. Los ejemplos de los diluyentes incluyen lactosa, xilitol, maltitol, celulosa, celulosa microcristalina, azúcar blanco, dióxido de silicio, dextrina, dextrato, dihidrogenofosfato de calcio, goma de xantano, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, celulosa, glucosa, polidextrosa, almidón, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, Prosolv™, Microcelac™, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, una mezcla de los mismos, y similares. Los ejemplos de los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución, y similares. Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico de cinc, trisilicato de magnesio, talco, y similares. La composición de acuerdo con la presente invención incluye, además, aditivos, tales como hidrogenocarbonato sódico, almidón glicolato sódico, éster de ácido graso de sacarosa, y similares. El tipo del vehículo farmacéuticamente aceptable lo puede seleccionar apropiadamente un experto en la materia, de acuerdo con una formulación a obtener.

La composición farmacéutica se puede formular de diversas formas, tales como un gránulo, un comprimido, una cápsula, un jarabe seco, o un polvo, preferentemente, un gránulo, un comprimido, o una cápsula. Esas formulaciones se pueden preparar usando métodos convencionales conocidos en el campo farmacéutico. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede formular en un comprimido por mezcla de la dispersión sólida de superficie modificada con un diluyente, un agente disgregante, un lubricante, y similares; y comprimiendo la mezcla. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular en un comprimido por granulación de una dispersión sólida de superficie modificada con un diluyente y similares, mezclando el gránulo obtenido con un diluyente, un agente disgregante, un lubricante y similares, y comprimiendo la mezcla obtenida. La composición farmacéutica también se puede formular en una cápsula llenando una cápsula con la mezcla. Y además, se puede realizar adicionalmente revestimiento de película o revestimiento entérico para mejorar la estabilidad, conformidad con el fármaco, y aspecto.

La presente invención incluye, dentro de su alcance, un proceso para la preparación de la dispersión sólida. El proceso incluye: suspender revaprazán y uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, y una mezcla de los mismos en agua para obtener una suspensión; y secar la suspensión.

Tal como se ha descrito anteriormente, el uso de agua como un medio hace posible evitar problemas potenciales causados por el uso de disolventes orgánicos, por ejemplo, problemas de seguridad causados por disolvente residual.

En el proceso para la preparación de la dispersión sólida, la suspensión se puede obtener por adición de revaprazán a una solución acuosa que contiene un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, o una mezcla de los mismos, mientras se agita fuertemente la solución acuosa. Como alternativa, la suspensión también se puede obtener mediante la adición tanto de revaprazán como de uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, y una mezcla de los mismos a agua y a continuación la mezcla resultante se agita fuertemente. La agitación (es decir, la dispersión) se puede realizar usando cualquiera de los métodos convencionales conocidos en el campo farmacéutico. Por ejemplo, la agitación se puede realizar usando un agitador equipado con un ala de agitación, un oscilador ultrasónico, un microfluidizador, un homogeneizador de alta presión, un mezclador que contiene un propulsor, o un homogeneizador. La suspensión homogénea se puede conseguir usando un agitador equipado con un ala de agitación y además la suspensión más homogénea se puede obtener usando un homogeneizador o un microfluidizador.

En el proceso para la preparación de la dispersión sólida, el secado se puede realizar usando cualquiera de los métodos de secado convencionales conocidos en el campo farmacéutico, tales como secado por pulverización, secado por congelación, o secado al vacío. Preferentemente, el secado se puede realizar mediante secado por pulverización. El secado por pulverización se puede realizar usando cualquiera de los métodos convencionales con un granulador de lecho fluido o un secador por pulverización.

La presente invención incluye, dentro de su alcance, un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye la dispersión sólida.

Por ejemplo, de acuerdo con una realización de la presente invención, un gránulo se puede preparar por un método que comprende la suspensión de revaprazán y uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo, y una mezcla de los mismos en agua para obtener una suspensión; y secar la suspensión por pulverización en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La suspensión se puede conseguir de la misma manera que en el método de preparación de la dispersión sólida.

El secado por pulverización se puede realizar de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales usando un granulador de lecho fluido, un granulador cilíndrico, un granulador de alta velocidad y similares. El vehículo farmacéuticamente aceptable usado en la etapa de secado por pulverización puede incluir un diluyente, tal como celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, manitol, almidón de patata, almidón pregelatinizado, celulosa, MicroceLac™, Prosolv™, dextrato, dextrina, dihidrogenofosfato de calcio, ácido cítrico, ácido succínico, y similares; un agente disgregante, tal como crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, hidrogenocarbonato sódico, o hidroxipropil celulosa de baja sustitución, y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio, dióxido de silicio, y similares; y un agente tensioactivo sólido, tal como éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester™, Mitsubishi Co.), lauril sulfato sódico, y similares.

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, un gránulo se puede preparar por un método que comprende la granulación mediante la adición de una solución de aglutinante a una mezcla de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La solución aglutinante puede ser agua; alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, etanol); una mezcla de agua y alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, solución de etanol); o una solución preparada mediante la adición de cualquier aglutinante convencional usado en el campo farmacéutico a uno de agua, alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, etanol), y una mezcla de agua y alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, solución de etanol). El aglutinante incluye al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en alcohol de polivinilo, goma de xantano, goma arábica, ácido algínico o su sal, polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa, carbómero, hidroxipropil celulosa, etil celulosa y una mezcla de los mismos. La cantidad del aglutinante no está limitada, y puede ser de aproximadamente un 10 % en peso del peso total de la composición farmacéutica granulada. Cuando la cantidad de aglutinante supera un 10 % en peso del peso total de la composición farmacéutica granulada, el gránulo se puede endurecer y por lo tanto la desintegración de los mismos se puede prolongar. Cuando sea necesario, la solución de aglutinante puede incluir adicionalmente aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno (por ejemplo, Cremophor RH 40™).

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, un comprimido se puede preparar por un método que comprende la compresión de una mezcla de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o por compresión de una mezcla de un gránulo obtenido a partir de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio).

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, una cápsula se puede preparar por un método que comprende llenar una cápsula con una mezcla de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o llenar una cápsula con una mezcla de un gránulo obtenido a partir de la dispersión sólida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de Dispersión Sólida

20 g de polivinilpirrolidona y 80 g de éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester L1695™, Mitsubishi Co., Japón) se disolvieron en 2.000 ml de agua purificada. Mientras se agitaba la solución resultante con un agitador mecánico, se añadieron 100 g de revaprazán a la misma para obtener una suspensión. La suspensión obtenida se secó por pulverización con secador por pulverización Mini (Buchi 190) bajo la condición de: una temperatura de entrada de 120 a 130 °C y una temperatura de salida de 80 a 90 °C para obtener una dispersión sólida.

Ejemplos 2-19 Preparación de Dispersión Sólida

Las dispersiones sólidas se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1 de acuerdo con los componentes y cantidades que se muestran en la Tabla 1. La cantidad de agua purificada usada fue de 10 ml por 1 g de la cantidad total de los componentes usados.

Tabla 1

[Tabla 1]

[Tabla]

Ej.	Revaprazán	Polivinilpirrolidona	Éster de ácido graso de sacarosa	Gelucire 44/14™	Solutol HS 15™	Polisorbato 80™	Cremophor RH 40™	Poxamer 407™
2	100 g		150 g					
3	100 g		100 g					
4	100 g		50 g					
5	100 g		5 g					
6	100 g							100 g
7	100 g							50 g
8	10 g							50 g
9	100 g	10 g	30 g					
10	10 g		90 g					
11	100 g	10 g	70 g				15 g	
12	100 g	20 g	60 g		20 g			
13	100 g	20 g	15 g					40 g
14	100 g	15 g	120 g	20 g				
15	100 g	15 g			11,25 g			26,25 g
16	100 g	20 g				10 g	10 g	50 g
17	100 g	20 g				15 g		60 g
18	100 g	10 g	60 g				20 g	20 g
19	10 g		50 g			10 g		10 g

Ejemplo 20 Preparación de Dispersión Sólida

5 Se disolvieron 20 g de β -ciclodextrina y 80 g de lactosa en 2.000 ml de agua purificada. Mientras se agitaba la solución resultante con un agitador mecánico, se añadieron 100 g de revaprazán a la misma para obtener una suspensión. La suspensión obtenida se homogeneizó haciéndola pasar tres veces a través de un microfluidizador a una presión de 68948-103421 kPa. La suspensión obtenida se secó por pulverización con secador por pulverización Mini (Buchi 190) bajo la condición de: una temperatura de entrada de 120 a 130 °C y una temperatura de salida de 80 a 90 °C para obtener una dispersión sólida.

10 **Ejemplos 21-32 Preparación de Dispersión Sólida**

Las dispersiones sólidas se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 20 de acuerdo con los componentes y Las cantidades que se muestran en la Tabla 2. La cantidad de agua purificada usada fue de 10 ml por 1 g de la cantidad total de los componentes usados.

15

Tabla 2

[Tabla 2]

[Tabla]

Ej.	Revaprazán	Hidroxi- opil β- ciclodext	Lactosa	Manitol	Hidroxi propilmetil celulosa	Vitamina E TPGS™	Polivinilpirrolidona	Poli-etilen glicol 6000	Poloxamer 407™
21	100 g	100 g					20 g		
22	100 g		60 g						
23	100 g			100 g					
24	10 g	60 g		20 g			20 g		
25	100 g				20 g	60 g			
26	100 g						50 g		
27	100 g				100 g				
28	100 g				50 g			50 g	
29	100 g		150 g				50 g		
30	100 g	10 g			10 g				
31	100 g		60 g						50 g
32	100 g		60 g		50 g				50 g

Ejemplo 33 Preparación de Dispersión Sólida

10 g de polivinilpirrolidona, 15 g de Cremophor RH 40™ (producido por BASF Co.), y 70 g de éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester™, Mitsubishi Co.) se añadieron a 110 ml de agua purificada. Mientras se agitaba la solución resultante con un agitador mecánico, se añadieron lentamente 100 g de revaprazán a la misma para obtener una suspensión. La suspensión obtenida se homogeneizó usando un homogeneizador a una velocidad de rotación de 10.000 a 15.000 rpm durante diez minutos. La suspensión resultante se secó por pulverización usando un granulador de lecho fluido (producido por Glatt Co.) bajo la condición de: una temperatura de entrada de 110 a 130 °C y una presión de inyección de 100 a 200 kPa de para obtener una dispersión sólida de superficie modificada.

Ejemplo 34 Preparación de Gránulos que contienen Dispersión Sólida

10 g de polivinilpirrolidona, 15 g de Cremophor RH 40™ (producido por BASF Co.), y 50 g de éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester™, Mitsubishi Co.) se añadieron a 110 ml de agua purificada. Mientras se agitaba la solución resultante con un agitador mecánico, se añadieron lentamente 100 g de revaprazán a la misma para obtener una suspensión. La suspensión resultante se homogeneizó por agitación a una velocidad de rotación de 300 rpm o más durante 2 horas para obtener una suspensión homogeneizada.

67,5 g de celulosa microcristalina, 20 g de crospovidona, 10 g de hidrogenocarbonato sódico, 10 g de almidón glicolato sódico, 20 g de éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester™, Mitsubishi Co.) se tamizaron con un tamiz de malla 20 y a continuación se mezcló en conjunto para preparar un vehículo para producir un gránulo.

Aunque el vehículo para producir un gránulo se estaba fluidizando en un granulador de lecho fluido (producido por Glatt Co.), la suspensión se homogeneizada anteriormente se secó por pulverización bajo la condición de: una temperatura de entrada de 50-60 °C, una temperatura de salida de 35-45 °C y una presión de inyección de 150 kPa para obtener una dispersión sólida en una forma granular.

Ejemplos 35-40 Preparación de Gránulos que contienen Dispersión Sólida

Las dispersiones sólidas en una forma granular se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 34 de acuerdo con los componentes y las cantidades que se muestran en la Tabla 3. La cantidad de agua purificada usada fue de 1,5 ml por 1 g de la cantidad total de los componentes usados.

Tabla 3

[Tabla 3]

[Tabla]

Ej.	Dispersión sólida					Vehículo para preparar gránulos							
	Revaprazán	Polivinil pirrolidona	Cremophor RH 40™	Poloxamer 407™	Éster de ácido graso de sacarosa	Vitamina E TPGS	Celulosa microcristalina	Lactosa	Almidón de maíz	Crospovidona	Hidrogenocar- bonato sódico	Glicolato sódico de almidón	Éster de ácido graso de sacarosa
35	100 g	10 g	15 g		70 g		30 g	37,5 g		20 g	10 g	10 g	
36	100 g	10 g	20 g		30 g		70 g			20 g	10 g	10 g	40 g
37	480 g	48 g	72 g		336 g		324 g			48 g	48g		
38	100 g				20 g	10 g		70 g	20 g	5 g			
39	460 g			57,5 g		10,4 g	225 g	188 g		25 g	25 g		
40	100 g	10 g	15 g		70 g		150 g						

Ejemplo 41 Preparación de Gránulos que contienen Dispersión Sólida

Una mezcla de 481,5 g de celulosa microcristalina, 360 g de éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester™, Mitsubishi Co.), 90 g de crospovidona, y 90 g de hidrogenocarbonato sódico se tamizó con un tamiz de malla de 20, y a continuación 1,260 g de la dispersión sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 9 se añadieron a la misma. La mezcla resultante se mezcló en un granulador de alta velocidad durante 1 minuto. Una solución de aglutinante se preparó resolviendo 135 g de Cremophor RH 40™ en 90 ml de solución de etanol al 50 % (v/v). Mientras que la mezcla giraba en el granulador de alta velocidad a una velocidad de 300 rpm durante 3 minutos, se añadió la solución de aglutinante a la misma para obtener los gránulos que contienen la dispersión sólida.

Ejemplos 42-44 Preparación de Gránulos que contienen Dispersión Sólida

Gránulos que contienen dispersión sólida se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 41 de acuerdo con los componentes y las cantidades que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

[Tabla 4]

[Tabla]

	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
Dispersión sólida del Ejemplo 1	1,200 g		
Dispersión sólida del Ejemplo 5		1,260 g	
Dispersión sólida del Ejemplo 11			1,170 g
Celulosa microcristalina	700 g		700 g
Lactosa			200 g
Crospovidona	100 g		100 g
Hidrogenocarbonato sódico	100 g		100 g
Éster de ácido graso de sacarosa		300 g	
Cremophor RH 40™	300 g	300 g	100 g

Ejemplos 45 - 48: Preparación de Gránulos que contienen Dispersión Sólida de Superficie Modificada

De acuerdo con los componentes y las cantidades que se muestran en la Tabla 5, se prepararon gránulos que contienen dispersión sólida de la misma manera que en el Ejemplo 41, excepto en que no se usó Cremophor RH 40™ y se usaron 90 ml de solución de etanol al 50 % (v/v) como una solución de aglutinante.

Tabla 5

[Tabla 5]

[Tabla]

	Ejemplo 45	Ejemplo 46	Ejemplo 47	Ejemplo 48
Dispersión sólida del Ejemplo 3	1,200 g			
Dispersión sólida del Ejemplo 6		1,200 g		
Dispersión sólida del Ejemplo 14			1,530 g	
Dispersión sólida del Ejemplo 17				1,170 g
Celulosa microcristalina	500 g	500 g	700 g	700 g
Lactosa	300 g			
Almidón de maíz		300 g	200 g	
Crospovidona	90 g	100 g	100 g	100 g
Hidrogenocarbonato sódico	90 g	100 g		

Glicolato sódico de almidón			100 g	100 g
Éster de ácido graso de sacarosa	200 g			

Ejemplo 49: Preparación de Gránulos que contienen Dispersión Sólida

5 Una mezcla de 500 g de celulosa microcristalina, 360 g de éster de ácido graso de sacarosa (Ryoto Ester™, Mitsubishi Co.), 90 g de crospovidona, y 90 g de hidrogenocarbonato sódico se tamizó con un tamiz de malla de 20, y a continuación 1,300 g de la dispersión sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 9 se añadieron a la misma. La mezcla resultante se mezcló en un granulador de alta velocidad durante 1 minuto. Una solución de aglutinante se preparó disolviendo 20 g de hidroxipropilmetilcelulosa en 100 ml de solución de etanol al 80 % (v/v). Mientras que la mezcla giraba en el granulador de alta velocidad a una velocidad de 300 rpm durante 3 minutos, se añadió la solución de aglutinante a la misma para obtener los gránulos que contienen dispersión sólida.

Ejemplo 50: Preparación del Comprimido

15 Se mezclaron 200 g de la dispersión sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, 150 g de celulosa microcristalina, 20 g de glicolato sódico de almidón, 20 g de crospovidona, y 10 g de estearato de magnesio y a continuación se comprimió usando una sola prensa de comprimidos para obtener comprimidos (Peso por comprimido: 800 mg y Cantidad de revaprazán por comprimido: 200 mg).

Ejemplo Experimental 1: Ensayo de Disolución

20 La solubilidad de una dispersión sólida que contiene revaprazán se midió en agua purificada. Una dispersión sólida que contiene 1 g de revaprazán se añadió a un vaso de precipitados que contiene 50 ml de agua purificada, que a continuación se agitó fuertemente usando un agitador magnético a 25 °C en un baño de agua durante 6 horas. Después de 1, 2, y 6 horas, se recogió cada muestra y se filtró usando un filtro de 0,45 µm. El filtrado se diluyó con metanol que tiene una cantidad tal que la absorbancia del filtrado está en el intervalo de 0,2 a 1,0. A continuación, se midió la absorbancia del filtrado diluido a 270 nm usando un espectrofotómetro de UV (Agilent 8453, Agilent Technologies, USA). A partir del valor de absorbancia obtenido, se obtuvieron concentraciones de revaprazán usando una curva estándar.

30 Aproximadamente 20 mg de revaprazán convencional se disolvieron en metanol hasta que el volumen total de la solución alcanzó 10 ml. Se añadió 1 ml de la solución resultante a un matraz de 100 ml y a continuación se añadió agua purificada a la misma para obtener una solución de reserva patrón. La solución de reserva patrón se diluyó con agua purificada para obtener 2 µg/ml, 5 µg/ml, 8 µg/ml, y 10 µg/ml de solución estándar. Cada absorbancia de las soluciones estándar se midió a una longitud de onda máxima de absorción de 270 nm para obtener una curva estándar. La curva estándar fue moderadamente lineal atravesando casi (0,0) (coeficiente de correlación r² > 0,98). Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

40 [Tabla 6]

[Tabla]

	Solubilidad (ug/ml)
Revaprazán en polvo	173
Ejemplo 2	905
Ejemplo 3	505
Ejemplo 4	237
Ejemplo 6	303
Ejemplo 7	240
Ejemplo 18	803

Haciendo referencia a la Tabla 6, se puede observar que la solubilidad de la dispersión sólida de superficie modificada de acuerdo con la presente invención se mejora notablemente.

45 **Ejemplo Experimental 2: Ensayo de Capacidad de adherencia y Aglutinación**
La densidad aparente y la densidad compactada de revaprazán en polvo y las dispersiones sólidas de superficie modificada preparadas de acuerdo con los Ejemplos 3 y 6 se midieron y se obtuvieron sus índices de Carr con el fin

de medir la capacidad de flujo de las mismas. Aproximadamente 3 g de una dispersión sólida se añadieron cuidadosamente a un cilindro de medición de plástico y el volumen de la misma se midió para obtener la densidad aparente. Y a continuación, éste se sometió a compactación 3.000 veces usando un medidor de densidad compactada para medir el volumen y se obtuvo la densidad compactada. A partir de la densidad aparente y densidad compactada obtenidas, se calculó el índice de Carr para evaluar la fluidez. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

10 [Tabla 7]

[Tabla]

	Índice de Carr
Revaprazán en polvo	41,2
Ejemplo 3	21,9
Ejemplo 6	17,6
ρ_o : Densidad aparente ρ_t : Densidad compactada Índice de Carr = $(\rho_o - \rho_t)/\rho_t \cdot 100$	

Haciendo referencia a la Tabla 7, el revaprazán en polvo que tiene propiedades de adherencia y aglutinación muy elevadas muestra un índice de Carr de un 40 % o superior y su fluidez fue muy baja. Por otro lado, la dispersión sólida de superficie modificada tenía una fluidez elevada y sus propiedades de compresión mejoraron.

Ejemplo Experimental 3: Observación de la Superficie de las Partículas usando Microscopio Electrónico de Barrido

La superficie de las partículas de una dispersión sólida que contiene revaprazán se midió usando un microscopio electrónico de barrido (SEM). Las muestras preparadas de acuerdo con los Ejemplos 6 y 11 se montaron en un trozo de metal al que se había unido una cinta de doble cara, y a continuación se revistió con platino usando un dispositivo de bombardeo iónico (JFC-1100E, Jeol Co., Japón) en atmósfera de gas argón. Cada una de las muestras revestidas se cargó al SEM (JSM 5410LV, JEOL Co., Japón). La ampliación se ajustó a una tensión de 15 kV para observar la superficie de las partículas. Como referencia, también se observó la forma de las partículas de revaprazán usando un microscopio de polarización para compararlas con las de las dispersiones sólidas de superficie modificada que se han descrito anteriormente. El revaprazán se colocó en un portaobjetos de vidrio y a continuación unas cuantas gotas de aceite mineral se depositaron sobre mismo para dispersar. La muestra se cubrió con una cubierta de vidrio y a continuación se cargó en una placa móvil de un microscopio de polarización (Nikon Eklipse E600 POL, Nikon Co., Japón) para observar la forma del cristal aunque se está ajustando un ángulo de polarización.

Haciendo referencia a la las FIGS. 3 y 4, el revaprazán no muestra ninguna imagen cristalina. Sin embargo, las dispersiones sólidas que contiene revaprazán muestran formas cristalinas cubiertas con materiales que modifican la superficie.

Ejemplo Experimental 4: Ensayo de Disolución Comparativo

El ensayo de disolución comparativo se realizó para evaluar el perfil de disolución de una dispersión sólida de superficie modificada de acuerdo con la presente invención. Una cápsula que contiene revaprazán se preparó como muestra comparativa. Específicamente, 50 mg de revaprazán en polvo se mezclaron con glicolato sódico de almidón al 10 % (p/p) como un agente disgregante. La mezcla se introdujo en una cápsula de gelatina dura. La dispersión sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 se mezcló con glicolato sódico de almidón al 10 % (p/p) y a continuación la mezcla resultante se introdujo en una cápsula de gelatina dura. Un ensayo de disolución se realizó en el comprimido preparado de acuerdo con el Ejemplo 36 y las muestras anteriores en 900 ml de solución de HCl 0,1 N a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. Se recogieron 3 ml de la muestra cada 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, y 90 minutos y la misma cantidad del medio se compensó inmediatamente. A partir de la muestra de disolución recogida, la velocidad de disolución se midió mediante la cuantificación de la concentración de revaprazán a 270 nm usando un espectrómetro de UV. Los resultados se muestran en la FIG. 1.

Haciendo referencia a la FIG. 1, la formulación en polvo de revaprazán tiene una velocidad de disolución de un 30 % o inferior, pero las formulaciones de acuerdo con la presente invención tienen una velocidad de disolución elevada tal como un 95 % o superior en 30 minutos.

Ejemplo Experimental 5: Estudio Farmacocinético

- Se eligieron perros beagle macho De aproximadamente 10 kg, se midió su peso, y se verifico con los ojos desnudos si tenían o no alguna herida. Antes de la administración de los materiales de ensayo, no se proporcionó ningún alimento a los perros beagle a excepción de agua durante 15 horas. A continuación, un comprimido de revaprazán (formulación comparativa) preparado a partir de una mezcla de revaprazán, lactosa, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio, y el comprimido preparado de acuerdo con el Ejemplo 36 se administraron por vía oral con 20 a 40 ml de agua. La dosis administrada fue de 200 mg de revaprazán por sujeto. Antes de la administración, y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, y 8 horas después de la administración, se extrajo aproximadamente 1,0 ml de sangre usando un inyector tratado con heparina. La sangre recogida se centrifugó a una velocidad de rotación de 3.000 rpm durante 5 minutos, y el suero separado se cargó en un tubo effendorf y se dejó reposar a -20 °C. A continuación, la sangre recogida congelada se descongeló y a continuación la cantidad de revaprazán en suero se midió usando HPLC.
- La concentración máxima en suero ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en suero ($T_{m\acute{a}x}$) se midieron usando los valores obtenidos a partir de la curva de concentración de suero-tiempo, y el área bajo la curva de concentración de suero-tiempo de 0 horas a 8 horas (AUC_{0-8h}) se midió usando una regla trapezoidal. $AUC_{0-\infty}$, el área bajo la curva de suero-concentración-tiempo de 0 horas a ∞ , se midió usando una extrapolación de la regla trapezoidal. El área bajo la curva de concentración de suero-tiempo a partir de los datos finales a ∞ se obtuvo dividiendo la concentración final del suero por la constante de eliminación. La concentración en sangre del fármaco y los parámetros farmacocinéticos se representaron con los valores medios \pm SEM, y una significación estadística de los resultados del experimento in vivo se calibró usando el ensayo de rangos múltiples de Duncun de acuerdo con el análisis de la varianza.
- El AUC_{0-8h} (ng.h/ml) del comprimido preparado de acuerdo con el Ejemplo 36 fue de 1401 ± 332 , cinco veces más elevada que el AUC_{0-8h} (ng.h/ml), es decir, 261 ± 52 , de un comprimido convencional de revaprazán ($p < 0,05$). En cuanto a la $C_{m\acute{a}x}$ obtenida a partir de la curva de concentración en sangre-tiempo, el Ejemplo 36 presentaba 652 ng/ml, y un comprimido convencional de revaprazán presentaba 165 ng/ml.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una dispersión sólida en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo o una mezcla de los mismos.
2. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polietilenglicol, un copolímero de ácido poliacrílico soluble en agua, alcohol de polivinilo y una mezcla de los mismos.
- 10 3. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que el sacárido soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en lactosa, azúcar blanca, sacarosa, manitol, sorbitol, xilitol, trehalosa, maltitol, dulcitol, inositol, dextrina, ciclodextrina y una mezcla de los mismos.
- 15 4. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo se selecciona entre el grupo que consiste en éster de sorbitán o éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa, 15-hidroxiestearato de polietilenglicol, aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, derivado sintético de vitamina E, éster de alquilo de polioxietileno, microgol glicérido de ácido graso, éster de ácido graso de poliglicerilo, ácidos biliares, lauril sulfato sódico, lecitina, éster de ácido graso de glicerilo, estearato de polioxietileno y una mezcla de los mismos.
- 20 5. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con polivinilpirrolidona, éster de ácido graso de sacarosa y aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno.
- 25 6. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo y una mezcla de los mismos en una cantidad de 5 a 900 partes en peso, basada en 100 partes en peso de revaprazán.
- 30 7. La dispersión sólida de la reivindicación 6, en la que la superficie de las partículas de revaprazán se modifica con uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo y una mezcla de los mismos en una cantidad de 20 a 200 partes en peso, basada en 100 partes en peso de revaprazán.
- 35 8. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que las partículas de revaprazán tienen la superficie modificada con 5 a 30 partes en peso de polivinilpirrolidona, de 20 a 100 partes en peso de éster de ácido graso de sacarosa y de 10 a 100 partes en peso de aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno, basado en 100 partes en peso de revaprazán.
- 40 9. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica está en forma de un gránulo, un comprimido, una cápsula, un jarabe seco o en polvo.
- 50 11. Un proceso para preparar la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, comprendiendo el proceso la suspensión de revaprazán y uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo y una mezcla de los mismos en agua para obtener una suspensión; y el secado de la suspensión.
- 55 12. El proceso de la reivindicación 11, en el que el secado se realiza mediante secado por pulverización.
- 60 13. Un proceso para preparar un gránulo, comprendiendo el proceso la suspensión de revaprazán y uno de un polímero soluble en agua, un sacárido soluble en agua, un agente tensioactivo y una mezcla de los mismos en agua para obtener una suspensión; y el secado de la suspensión sobre un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65 14. Un proceso para preparar un gránulo, comprendiendo el proceso la granulación por adición de una solución de aglutinante a una mezcla de la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. El proceso de la reivindicación 14, en el que la solución de aglutinante es agua; alcohol C₁₋₄; una mezcla de agua y alcohol C₁₋₄; o una solución preparada por adición de al menos un aglutinante seleccionado entre el grupo que consiste en alcohol de polivinilo, goma de xantano, goma arábiga, ácido alginico o su sal, polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa, carbómero, hidroxipropil celulosa, etil celulosa y una mezcla de los mismos a agua, alcohol C₁₋₄ o una mezcla de agua y alcohol C₁₋₄.
16. El proceso de la reivindicación 15, en el que la solución de aglutinante comprende adicionalmente aceite de ricino natural o hidrogenado glicolado de polioxietileno.

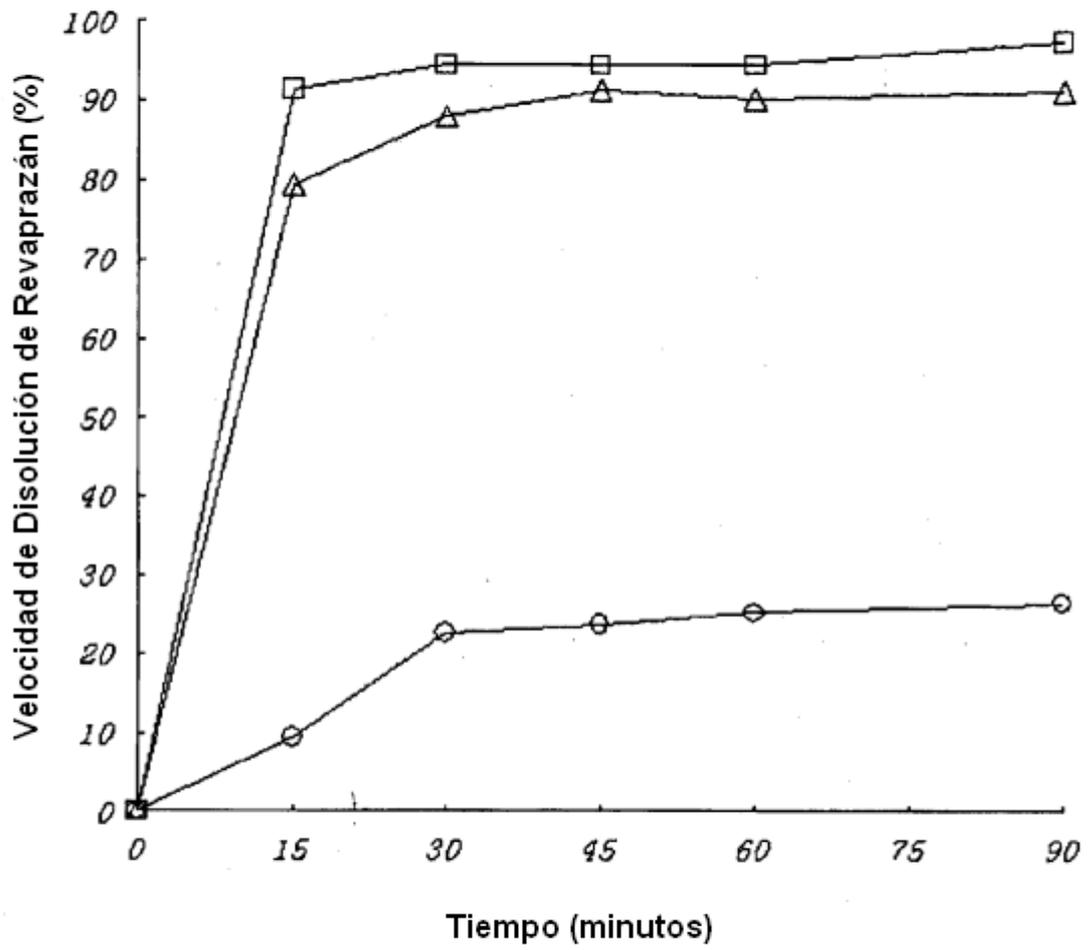
17. Un proceso para preparar un comprimido, comprendiendo el comprende la compresión de una mezcla de la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o la compresión de una mezcla de un gránulo obtenido a partir de la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

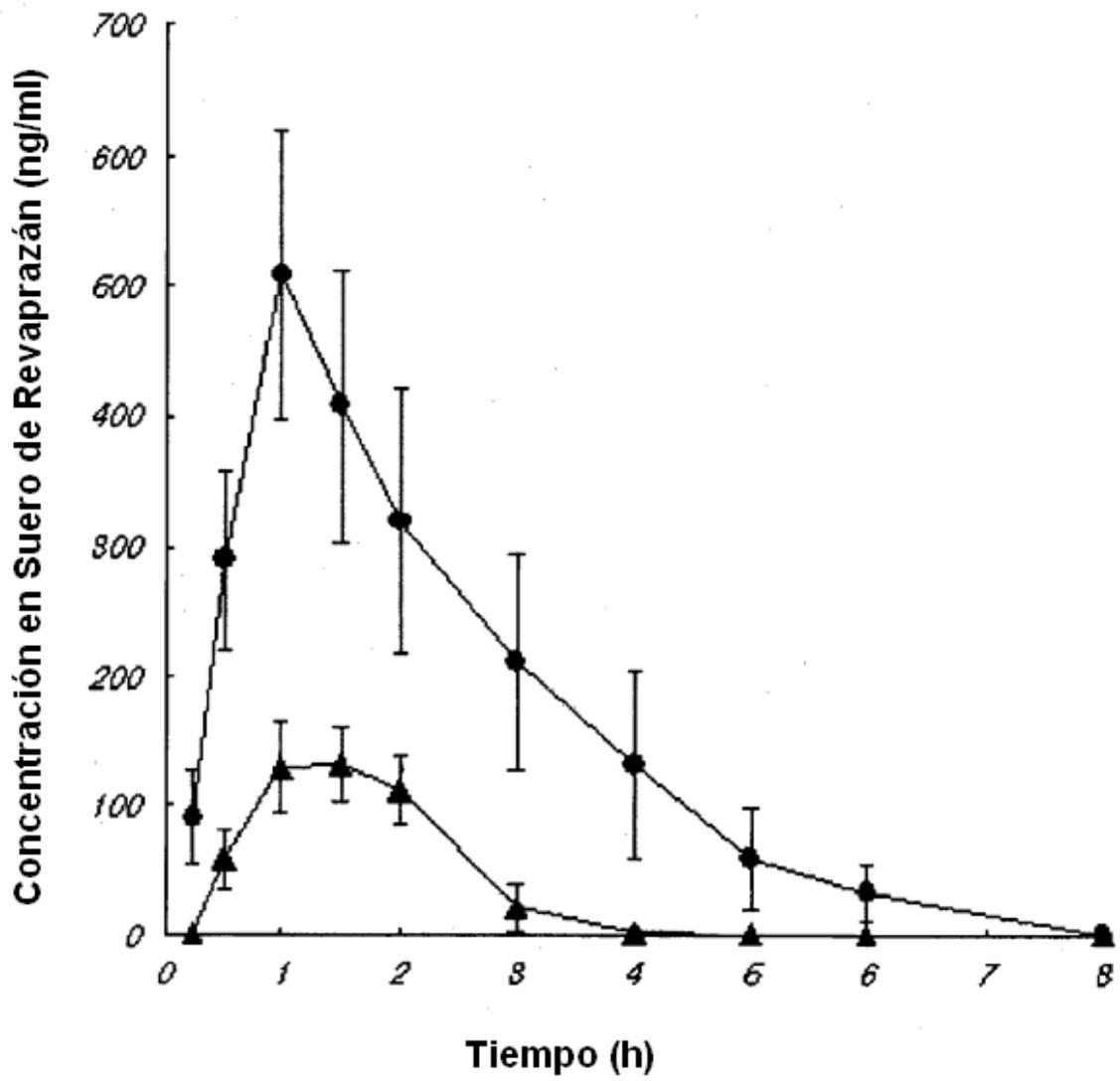
18. Un proceso para preparar una cápsula, comprendiendo el proceso rellenar una cápsula con una mezcla de la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o rellenar una cápsula con una mezcla de un gránulo obtenido a partir de la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

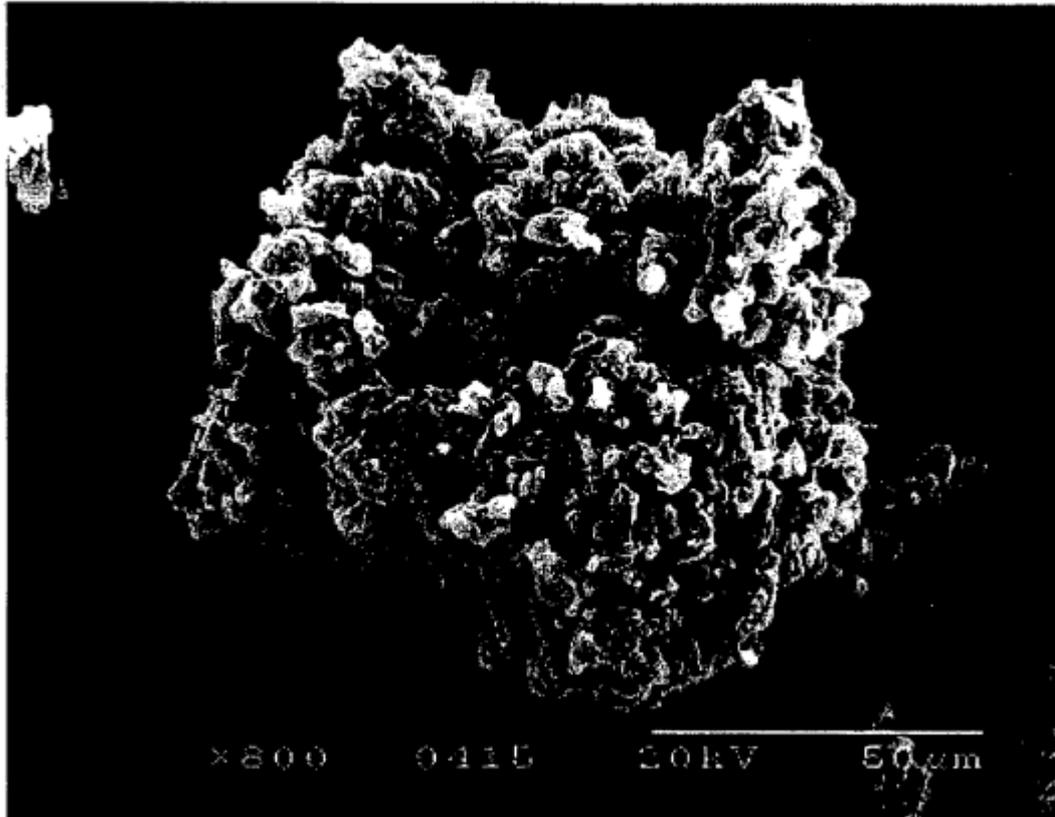
[Fig. 1]



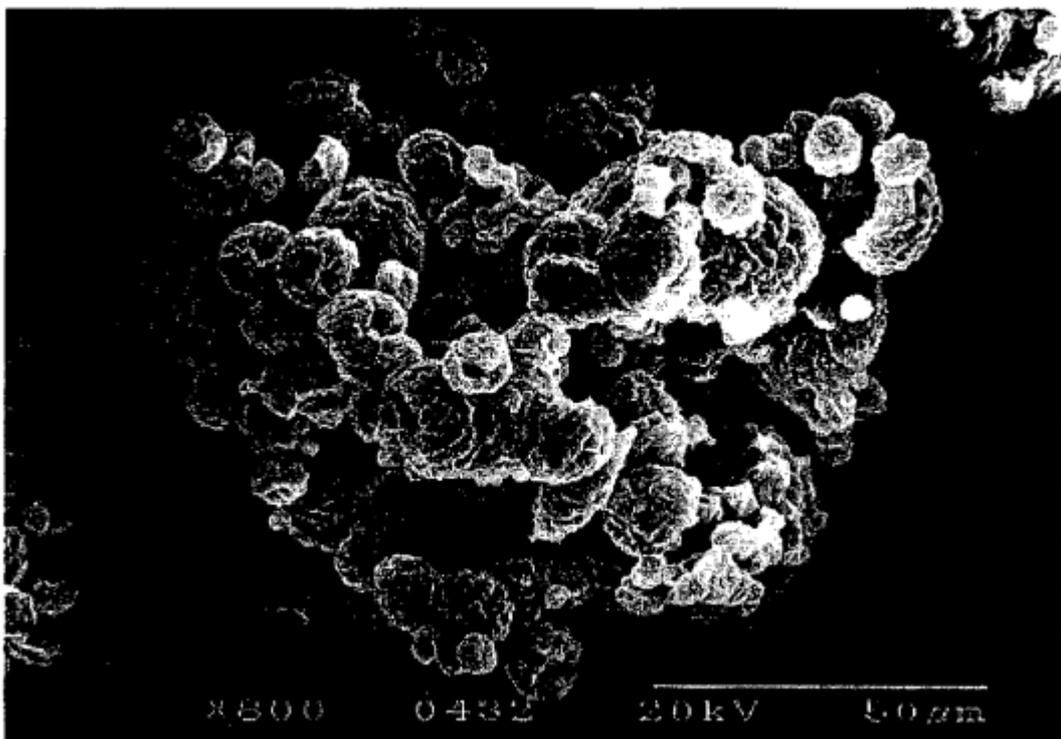
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

