

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 894**

51 Int. Cl.:

A61K 31/403 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2011 PCT/JP2011/053644**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO11102506**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2011 E 11744792 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2540294**

54 Título: **Preparación sólida de liberación sostenida para uso oral**

30 Prioridad:

22.02.2010 JP 2010035884

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KANAMARU, TARO y
TAJIRI, SHINICHIRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 600 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación sólida de liberación sostenida para uso oral

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida de liberación sostenida que presenta su principal efecto farmacológico de forma fiable cuando se administra por vía oral una vez o dos veces al día.

Antecedentes de la técnica

10 Las preparaciones de liberación sostenida para el ajuste de las concentraciones en sangre de fármacos son muy útiles en términos de la separación entre el efecto farmacológico principal y la reacción adversa, la mejora de la observancia del tratamiento (por ejemplo, el reducido número de dosis gracias a la eficacia más prolongada), la economía médica, etc. En este sentido, se han publicado algunas técnicas para las preparaciones de liberación sostenida. Entretanto, dado que los compuestos que presentan el efecto farmacológico principal tienen diversas propiedades químicas, se han publicado algunas técnicas de liberación sostenida que, aún siendo todavía insuficientes, son adaptables a las diversas propiedades químicas de estos compuestos (véanse, por ejemplo, los Documentos de patente 1 y 2).

15 Las propiedades de un fármaco en sí se pueden clasificar, en términos generales, en propiedades neutras, ácidas y básicas. Entre otras, la solubilidad (el grado de solubilidad) en el agua difiere en gran medida entre los compuestos. Los compuestos poco hidrosolubles tienen muchos inconvenientes en el diseño de preparaciones para mejorar las propiedades de disolución. Los fármacos ácidos se refieren a compuestos ácidos que son ácidos en la forma libre (cuyo grupo ácido no constituye una sal, tal como una sal de adición de álcali o de amina). Los fármacos ácidos son desventajosamente poco solubles en las soluciones ácidas, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal superior tal como el estómago. Una sal (sal de adición de álcali o de amina) de un compuesto ácido se convierte desventajosamente en un ácido libre poco soluble en una solución ácida. Como alternativa, los fármacos básicos se refieren a compuestos básicos que son básicos en la forma libre (cuyo grupo básico no constituye una sal tal como una sal de adición de ácido), y se sabe que presentan solubilidad favorable en soluciones acuosas fuertemente ácidas, pero presentan una solubilidad reducida en soluciones acuosas neutras, tales como un tampón neutro. En concreto, los fármacos básicos, cuando se administran por vía oral, presentan una solubilidad favorable en el estómago, que es ácido. Su solubilidad, sin embargo, se reduce en gran medida en el tracto gastrointestinal inferior, tal como el intestino grueso, que es neutro con poca agua, conduciendo probablemente a una velocidad de absorción reducida del fármaco.

30 Por ejemplo, un reto para el diseño de preparaciones de liberación sostenida para la administración oral que contienen un fármaco básico es la descarga rápida de la dosis del fármaco cuando la preparación se colapsa debido a la tensión mecánica producida como consecuencia de la presencia de alimentos en el medio ácido del tracto gastrointestinal superior que presenta alta hidrosolubilidad, motilidad gastrointestinal, etcétera. Además, la resistencia de la preparación se puede mejorar mediante, por ejemplo, una mayor cantidad de un agente de liberación sostenida para evitar la descarga rápida de la dosis del fármaco. En dicho caso, aún, el reto para una preparación de liberación sostenida que contenga un fármaco básico cuya hidrosolubilidad se reduzca en la región neutra es el de mejorar las propiedades de disolución de la preparación en el tracto gastrointestinal inferior y mantener la absorción del fármaco. Ninguna técnica anterior para las preparaciones de liberación sostenida que contienen un fármaco básico puede lograr de forma simultánea, a niveles satisfactorios, evitar la descarga rápida de la dosis del fármaco en un medio ácido tal como el tracto gastrointestinal superior y la disolución prolongada en el tracto gastrointestinal inferior, que es un medio neutro.

Listado de citas

Documentos de patente

45 Documento de patente 1: Publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2006/507216.
Documento de patente 2: Publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2004/518676.

El documento WO2007031887 A2 desvela comprimidos de liberación controlada de clorhidrato de metformina que comprenden povidona al 1,9 % en peso, Carbopol 714 y carmelosa sódica.

Sumario de la invención

Problema técnico

50 Es un objeto de la presente invención evitar la descarga rápida de la dosis de un fármaco causada por la tensión mecánica producida como consecuencia de la motilidad gastrointestinal en presencia de alimentos en el medio ácido del tracto gastrointestinal superior, en particular, en el estómago, y mejorar las propiedades de disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal inferior, que es la región neutra, proporcionando así una preparación de liberación sostenida para la administración oral que contenga, como principal ingrediente farmacéuticamente activo,

un fármaco que presente, de forma fiable, su efecto farmacológico principal cuando se administre por vía oral una vez o dos veces al día.

Solución al problema

5 Como resultado de la realización de estudios sobre la formulación de preparaciones de liberación sostenida para la administración oral, los presentes inventores han encontrado que una preparación sólida de liberación sostenida que contiene un fármaco farmacológicamente activo, un polímero de carboxivinilo, povidona y un agente de hinchamiento puede evitar la descarga rápida de la dosis del fármaco en un ambiente ácido y se puede mejorar en cuanto a sus propiedades de disolución en la región neutra. Basándose en dicho hallazgo, se ha completado la presente invención.

10 En concreto, la presente invención proporciona los siguientes (1) a (11):

(1) Una preparación sólida de liberación sostenida que contiene (A) un fármaco farmacológicamente activo; (B) un polímero de carboxivinilo; (C) povidona; y (D) carmelosa sódica o goma de xantano; y (E) un polialcohol, siendo el contenido del componente (C) en la preparación del 10 al 70 % en peso.

15 (2) La preparación de acuerdo con (1), en la que el componente (D) de la preparación es carmelosa sódica.

(3) La preparación de acuerdo con (1) o (2), en la que el contenido del componente (A) en la preparación es del 5 al 35 % en peso.

(4) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en la que el contenido del componente (B) en la preparación es del 5 al 30 % en peso.

20 (5) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en la que el contenido del componente (D) en la preparación es del 5 al 15 % en peso.

(6) La preparación de acuerdo con (1) a (5), en la que el contenido del polialcohol en la preparación es del 10 al 40 % en peso.

(7) La preparación de acuerdo con (1) a (6), en la que el polialcohol es manitol, xilitol o eritritol.

(8) La preparación de acuerdo con (1) o (6), en la que el polialcohol es xilitol.

25 (9) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en la que el componente (A) es un fármaco básico.

(10) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en la que el componente (A) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

30 (\pm) -1-(carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(o-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol,
 N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[[dimetilamino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida y
 N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-[[1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato de los mismos.

35 (11) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en la que la forma de dosificación es un comprimido.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica de liberación sostenida para la administración oral que contenga un fármaco farmacológicamente activo. Por lo tanto, la presente invención proporciona, por ejemplo, una preparación sólida de liberación sostenida para uso oral que tiene un efecto prolongado, que contiene compuesto inhibidor (1) del factor X activado de coagulación sanguínea (FXa) como un ingrediente farmacéuticamente activo. La composición farmacéutica de liberación sostenida de la presente invención tiene una velocidad de hidratación y una velocidad de hinchamiento favorables en una solución ácida, y tiene una resistencia favorable en comprimidos que evita la descarga rápida de la dosis. Además, la preparación de la presente invención tiene propiedades de disolución favorables en una solución neutra. Así pues, la composición farmacéutica de liberación sostenida de la presente invención es eficaz para mantener una disolución prolongada del fármaco farmacológicamente activo contenido en la misma desde el duodeno a través del intestino delgado hasta el tracto gastrointestinal inferior.

Breve descripción de las figuras

50 [Figura 1] La Figura 1 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos del Ejemplo comparativo 1 descrito en la Tabla 1 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

55 [Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos del Ejemplo comparativo 2 descrito en la Tabla 1 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las

velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

[Figura 3] La Figura 3 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos del Ejemplo comparativo 3 descrito en la Tabla 1 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

[Figura 4] La Figura 4 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos que tenían la formulación 1 descrita en la Tabla 1 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

[Figura 5] La Figura 5 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco cuando se ensayaron los comprimidos que tenían la formulación 1 descrita en la Tabla 1 mediante un ensayo de disolución en una solución neutra (el procedimiento de la paleta, tampón de fosfato, pH 6,8, 900 ml) a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm.

[Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos que tenían la formulación 2a descrita en la Tabla 4 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

[Figura 7] La Figura 7 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos que tenían la formulación 2b descrita en la Tabla 4 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

[Figura 8] La Figura 8 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco hasta 2 horas más tarde a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm cuando se ensayaron los comprimidos que tenían la formulación 3 descrita en la Tabla 6 mediante un ensayo de disolución en una solución ácida (el procedimiento de la paleta, ácido clorhídrico 0,01 N, 900 ml) a las velocidades de rotación de la paleta de 200 rpm y 50 rpm.

[Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco cuando se ensayó una formulación de hinchamiento no suplementada con base (formulación 4) descrita en la Tabla 8 mediante un ensayo de disolución en una solución neutra (el procedimiento de la paleta, tampón de fosfato, pH 6,8, 900 ml) a la velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm.

[Figura 10] La Figura 10 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco cuando se ensayó la formulación 5 descrita en la Tabla 8 mediante un ensayo de disolución en una solución neutra (el procedimiento de la paleta, tampón de fosfato, pH 6,8, 900 ml) a la velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm.

[Figura 11] La Figura 11 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco cuando se ensayó la formulación 6 descrita en la Tabla 8 mediante un ensayo de disolución en una solución neutra (el procedimiento de la paleta, tampón de fosfato, pH 6,8, 900 ml) a la velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm.

[Figura 12] La Figura 12 es un diagrama que muestra el cambio dependiente del tiempo a la velocidad de disolución de un fármaco cuando se ensayó la formulación 7 descrita en la Tabla 8 mediante un ensayo de disolución en una solución neutra (el procedimiento de la paleta, tampón de fosfato, pH 6,8, 900 ml) a la velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm.

[Figura 13] La Figura 13 es un diagrama que muestra el cambio en la concentración en plasma de un fármaco al administrarse por separado comprimidos que tenían las formulaciones 4' y 5' descritas en la Tabla 8 (dosis: 20 mg/cabeza) y una solución acuosa a granel (dosis: 10 mg/cabeza) al intestino grueso de cada perro en ayunas.

Descripción de realizaciones

De aquí en adelante, se describirá la presente invención en detalle.

En la presente memoria descriptiva, "solución ácida" significa un medio ácido de ensayo de disolución usado para la evaluación de las propiedades de disolución en el tracto gastrointestinal superior, tal como el estómago. Los ejemplos no limitantes del medio ácido de ensayo de disolución pueden incluir: el primer líquido de ensayo de disolución JP descrito en la Farmacopea japonesa; y ácido clorhídrico 0,1 N USP, ácido clorhídrico 0,01 N y el líquido gástrico simulado sin enzima descritos en la Farmacopea estadounidense.

En la presente memoria descriptiva, "solución neutra" significa un medio neutro de ensayo de disolución usado para la evaluación de las propiedades de disolución del fármaco en el intestino delgado, el intestino grueso, o similares. Los ejemplos no limitantes del medio neutro de ensayo de disolución pueden incluir medios de ensayo de disolución (pH 6,8) tales como: el segundo líquido de ensayo de disolución JP y tampón fosfato (pH 6,8), descritos en la Farmacopea japonesa; tampón fosfato USP (pH 6,8) y líquido intestinal simulado sin enzima, descritos en la Farmacopea estadounidense; y solución de tampón de fosfato (pH 6,8) descrita en la Farmacopea europea.

El medio de ensayo de disolución anteriormente mencionado se prepara a través de procedimientos descritos en la farmacopea correspondiente o similar de cada país. Cuando el medio de ensayo de disolución empleado es una solución tampón, la variación del pH del medio de ensayo es preferentemente de $\pm 0,05$ el pH definido para cada medio de disolución.

- 5 Los ejemplos del procedimiento de la paleta usando un medio de disolución ácido para la evaluación de las propiedades de disolución de la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención en el tracto gastrointestinal superior pueden incluir un procedimiento en el que se realice un ensayo de disolución mediante el procedimiento de la paleta a velocidades de rotación de 50 rpm y 200 rpm a $37 \pm 0,5$ °C durante 2 horas en ácido clorhídrico 0,01 N (900 ml). Como se ha descrito anteriormente, cuando el fármaco farmacológicamente activo de la preparación es un fármaco básico, la descarga rápida de la dosis del fármaco se convierte en un problema, ya que la preparación se colapsa debido a la tensión mecánica producida como consecuencia de la presencia de alimentos en el medio ácido del tracto gastrointestinal superior que presenta alta hidrosolubilidad, motilidad gastrointestinal, etcétera. Por lo tanto, el porcentaje medio de disolución del fármaco farmacológicamente activo en el medio ácido de ensayo de disolución es preferentemente un valor que permita el mantenimiento de la resistencia de la preparación y el mantenimiento de la velocidad de disolución en un intervalo predeterminado a las velocidades de rotación de 200 rpm y/o 50 rpm en el procedimiento de la paleta. El porcentaje medio de disolución del fármaco farmacológicamente activo en el medio de ensayo de disolución tras 2 horas es preferentemente del 50 % o inferior, más preferentemente del 40 % o inferior, incluso superior preferentemente del 30 % o inferior, a las velocidades de rotación de 200 rpm y/o 50 rpm en el procedimiento de la paleta. Por otra parte, cuando la preparación se somete al procedimiento de ensayo de disolución durante 2 horas, la diferencia en el porcentaje medio de disolución (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de la paleta - valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de la paleta) del fármaco farmacológicamente activo en el medio de ensayo de disolución es preferentemente del 15 % o inferior, más preferentemente del 10 % o inferior, incluso superior preferentemente del 5 % o inferior. Por otra parte, la relación entre los porcentajes medios de disolución (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de la paleta/valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de la paleta) del fármaco farmacológicamente activo en el medio de ensayo de disolución tras 2 horas es preferentemente de 2,0 o inferior, más preferentemente de 1,5 o menor, prefiriéndose en especial que sea de 1,3 o inferior.

- Los ejemplos del procedimiento de la paleta usando un medio de disolución neutro para la evaluación de las propiedades de disolución de la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención en la región neutra pueden incluir un procedimiento en el que se realice un ensayo de disolución mediante el procedimiento de la paleta a una velocidad de rotación de 50 rpm a $37 \pm 0,5$ °C en tampón de fosfato (pH 6,8; 900 ml). En el medio de ensayo de disolución, el fármaco farmacológicamente activo presenta preferentemente una velocidad de disolución prolongada como un porcentaje medio de disolución incluso 12 horas después del comienzo del ensayo de disolución. Más preferentemente, el fármaco farmacológicamente activo presenta una velocidad de disolución prolongada incluso 12 horas después del comienzo del ensayo de disolución, y presenta un porcentaje medio de disolución del 20 % o superior, aún más preferentemente del 30 % o superior.

Para el ensayo de disolución, se puede usar el aparato USP 3 (procedimiento de Bio-Dis), que es un procedimiento de ensayo de disolución en condiciones cercanas al ambiente del tracto gastrointestinal humano.

- 40 La concentración del fármaco en una solución se puede determinar usando el procedimiento UV o similares. Se pueden calcular el porcentaje medio de disolución y el tiempo de disolución del fármaco farmacológicamente activo en el medio del ensayo de disolución.

Como se usa en el presente documento, "porcentaje medio de disolución" se refiere a la media de los valores de porcentaje de disolución obtenidos a partir de al menos 2, preferentemente 6, más preferentemente 12 muestras de preparación sólida por cada tipo de preparación sólida.

- 45 Por otra parte, las propiedades de disolución del fármaco farmacológicamente activo a partir de la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención se pueden confirmar mediante un ensayo con animales *in vivo*. Los ejemplos del ensayo con animales *in vivo* pueden incluir la evaluación de las propiedades de absorción *in vivo* usando perros. En general, una preparación administrada por vía oral supuestamente pasa a través del estómago y el intestino delgado, y luego permanece durante un largo período de tiempo en el intestino grueso. Por lo tanto, para las preparaciones de liberación sostenida que tengan un tiempo de disolución largo, es muy importante prolongar la liberación del fármaco en el intestino grueso, en el que la preparación permanece durante mucho tiempo. Los ejemplos de un procedimiento de confirmación de las propiedades de absorción del fármaco farmacológicamente activo contenido en la preparación en el intestino grueso pueden incluir la evaluación de las propiedades de absorción en el intestino grueso en perros, en la que la preparación se administra directamente en el intestino grueso canino. En concreto, las propiedades de absorción en el intestino grueso canino se pueden confirmar a partir de las concentraciones en sangre medidas tras la administración, y evaluarse basándose en la biodisponibilidad relativa (BA) o similares de cada comprimido a partir de sus relaciones con las de una solución acuosa administrada por vía oral del fármaco farmacológicamente activo.

- 60 En la presente memoria descriptiva, el "fármaco farmacológicamente activo" es preferentemente un fármaco relativamente poco hidrosoluble que presenta el efecto farmacológico principal de la formulación de la preparación.

Un compuesto neutro del fármaco farmacológicamente activo significa un compuesto que no tiene un grupo disociable por ionización en estado ácido o básico en su molécula. Por otra parte, un compuesto ácido significa un fármaco que tiene un grupo ácido tipificado por un grupo carboxi, un grupo hidroxifenólico, un grupo de ácido fosfórico, un grupo de ácido sulfónico, un grupo tetrazolilo, o similares. Además, un fármaco básico significa un fármaco que tiene un átomo de nitrógeno básico tipificado por un grupo amino, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, o similares en su molécula. En la presente invención, en particular, se prefiere un fármaco básico. El fármaco básico tiene propiedades fisicoquímicas en las que el grado de solubilidad es menor en estado neutro ($7,5 > \text{pH} > 5$) en el intestino delgado o en el intestino grueso que en estado ácido ($\text{pH} \leq 2$).

Como se ha descrito anteriormente, el fármaco básico de acuerdo con la presente memoria descriptiva se refiere a un fármaco que tiene un grado de solubilidad que es inferior en estado neutro que en estado ácido. Los ejemplos no limitantes de la velocidad de esta reducción del grado de solubilidad en estado neutro pueden incluir los siguientes intervalos:

preferentemente, (grado de solubilidad en estado neutro) / (grado de solubilidad en estado ácido) en el intervalo de 0,00001 a 0,6;

más preferentemente, (grado de solubilidad en estado neutro) / (grado de solubilidad en estado ácido) en el intervalo de 0,001 a 0,5; y

incluso más preferentemente, (grado de solubilidad en estado neutro) / (grado de solubilidad en estado ácido) en el intervalo de 0,01 a 0,1.

En la presente memoria descriptiva, el "fármaco básico" tiene preferentemente un grado de solubilidad en el intervalo de 1 a 500 mg/ml en la región ácida (primer líquido de ensayo de disolución JP; $\text{pH} 1,2, 20 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$) y un grado de solubilidad en el intervalo de 0,01 a 3.000 $\mu\text{g/ml}$ en la región neutra (segundo líquido de ensayo de disolución JP; $\text{pH} 6,8, 20 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$).

Se prefiere más un fármaco básico que tenga un grado de solubilidad en el intervalo de 1 a 500 mg/ml en la región ácida (primer líquido de ensayo de disolución JP; $\text{pH} 1,2, 20 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$) y un grado de solubilidad en el intervalo de 10 a 500 $\mu\text{g/ml}$ en la región neutra (segundo líquido de ensayo de disolución JP; $\text{pH} 6,8, 20 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$). Por otra parte, el valor absoluto del grado de solubilidad del fármaco es preferentemente el grado más bajo de solubilidad reducido a 3 mg/ml o inferior, más preferentemente 1 mg/ml o inferior, aún más preferentemente 0,5 mg/ml o inferior, en estado neutro (en el intervalo de $7,5 > \text{pH} > 5$).

Los ejemplos específicos del "fármaco farmacológicamente activo" pueden incluir agentes anticoagulantes.

El agente anticoagulante es preferentemente un inhibidor del factor X activado de coagulación sanguínea (FXa) que tiene un sustituyente básico o débilmente básico. Los ejemplos específicos del inhibidor del FXa pueden incluir los siguientes (a) a (l):

(a) Maleato de Darexaban (tanexaban) (*N*-[2-hidroxi-6-(4-metoxibenzamido)fenil]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida) [Véase PFSB/ELD n.º 1111-1 (11 de noviembre de 2010); copia previa a la publicación, INN propuesto: Lista 101; en proceso de investigación y desarrollo. Sitio Web de Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd. Company, 11 de febrero de 2004];

(b) Rivaroxaban (5-cloro-*N*-{[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida) [Véase "WFO Drug Information", Vol. 18, n.º 3, 2004, página 260; Susanne R., y col, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 5900-5908; D. Kubitzka y col, "Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetic of Bay59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects". *Blood*, 2003, 102; Sumario 3004];

(c) Apixaban (1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida) [Véase "WFO Drug Information", Vol. 20, n.º 1, 2006, página 38; Pinto DJP, Orwat M. J., Lam PYS, y col., "Discovery of 1-(4-Methoxyphenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide (Apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa", *J. Med. Chem.*, 50 (22), 5339-56, 2007];

(d) Betrixaban (*N*-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(*N,N*-dimetilcarbamimidol)benzamido]-5-metoxibenzamida) [Véase "WFO Drug Information", Vol. 22, n.º 3, 2008, página 226-227; Zhang P., Huang W., Zhu B. Y., y col., "Discovery of betrixaban (PRT054021), *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(*N,N*-dimethylcarbamidoyl)benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor", *Bioorg Med. Chem. Lett.* 19 (8), 2179-85, 2009];

(e) AX-1826 [S. Takehana y col. *Japanese Journal of Pharmacology* 2000, 82 (Supl. 1), 213P; T. Kayahara y col. *Japanese Journal of Pharmacology* 2000, 82 (Supl. 1), 213P];

(f) HMR-2906, [XVIIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D. C., EE.UU., 14-21 de agosto de 1999; "Generating greater value from our products and pipeline". Presentación de la empresa Aventis S. A., 5 de febrero de 2004];

(g) Otamixaban ((2*R*,3*R*)-2-(3-carbamimidolbencil)-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo) [Véase "WFO Drug Information", Vol. 16, n.º 3, 2002, página 257];

(h) BIBT-986 (profármaco: BIBT-1011) ["American Chemical Society-226th National Meeting", Ciudad de Nueva York, NY, EE.UU., 2003];

(i) DPC-602, [J. R. Pruitt y col. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5298-5313];

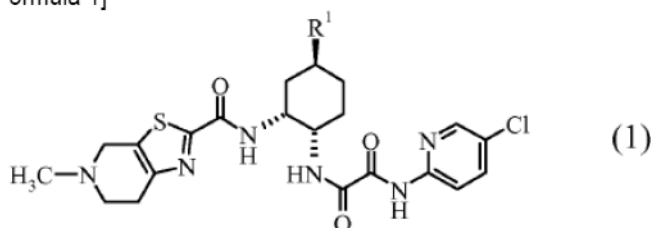
(j) LY517717 (*N*-[(1*R*)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil]-1*H*-indol-6-carboxamida) [Véase S. Young, "Medicinal Chemistry-12th RSC-SCI Symposium", 7-10 de septiembre de 2003, Cambridge, RU; M. Wiley y col. "228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto de 2004, MEDI-252 & 254];

5 (k) N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino}-4-[[1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos [véase el documento WO 2004/058715]; y

10 (l) N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos [véase los documentos WO 03/000657; WO 03/000680; y WO 03/016302].

El inhibidor del factor X activado de coagulación sanguínea (FXa) anteriormente mencionado es más preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) [de aquí en adelante, también abreviado como el compuesto (1)]:

[Fórmula 1]



15 en la que R^1 representa un grupo *N,N*-dimetilcarbamoilo o un grupo [1,3,4]oxadiazol-2-ilo. El compuesto (1) puede ser la forma libre (base libre), o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos.

Los ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

20 La sal del compuesto representado por la fórmula (1) es preferentemente maleato, clorhidrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, prefiriéndose en particular el maleato o el *p*-toluenosulfonato.

Los ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula (1) pueden incluir los siguientes:

25 monomaleato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino}-4-[[1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida;

N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida;

clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida;

30 mono-*p*-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida; y

mono-*p*-toluenosulfonato monohidratado de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida.

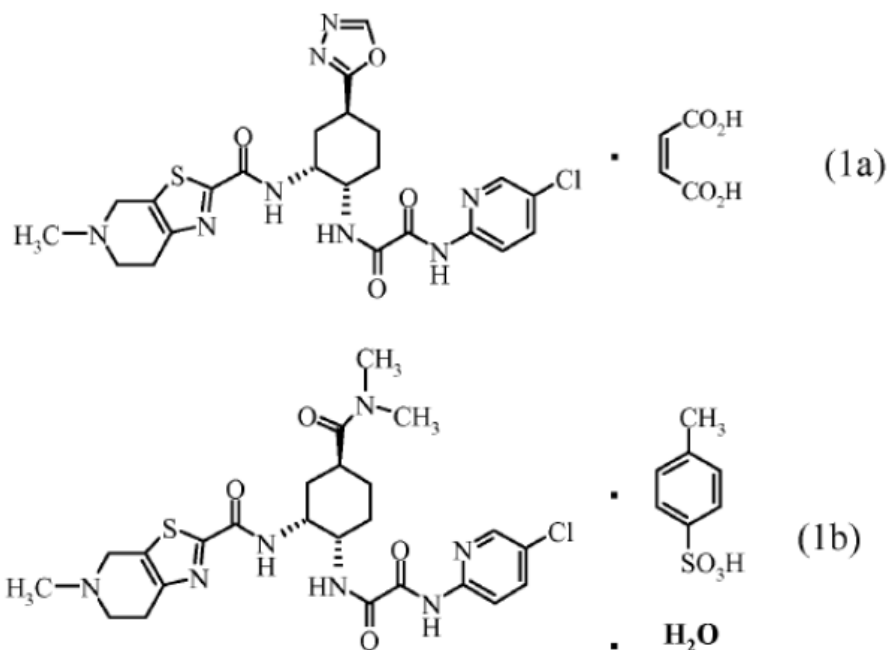
Entre estos compuestos preferibles, se prefieren en particular:

35 monomaleato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino}-4-[[1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida (1a); y

mono-*p*-toluenosulfonato monohidratado de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida (1b)

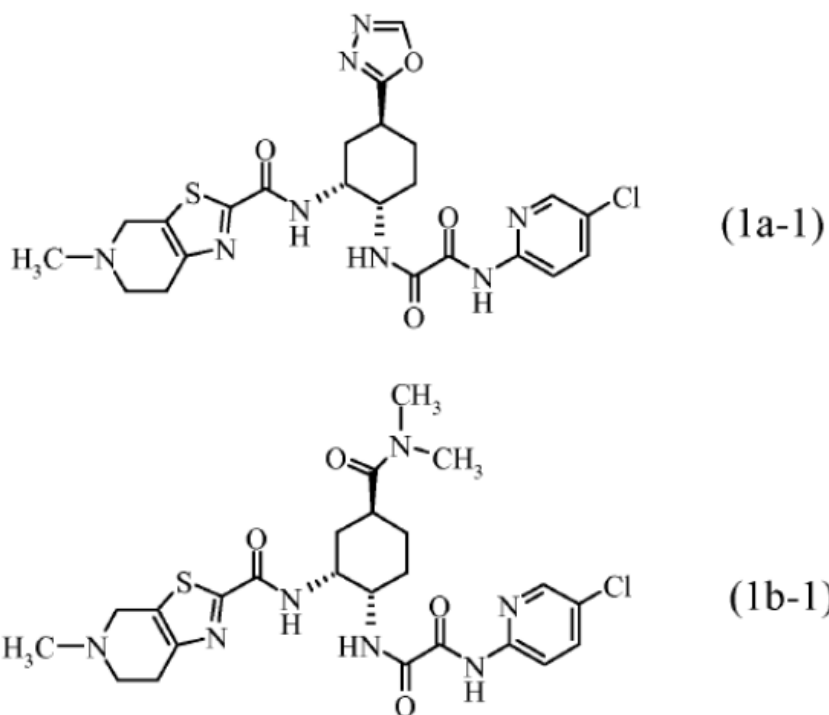
representados por la siguiente fórmula (1a) [de aquí en adelante, también abreviado como el compuesto (1a)] y fórmula (1b) [de aquí en adelante, también abreviado como el compuesto (1b)], respectivamente:

[Fórmula 2]



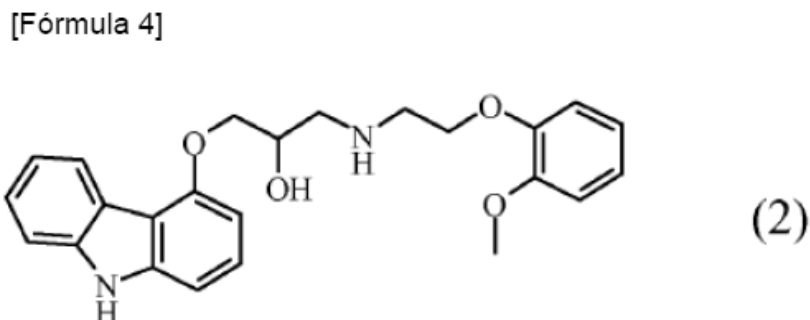
La base libre (forma libre) del compuesto (1) significa la sal (sal de adición de ácido) y/o el hidrato formado con el compuesto (1), excepto para el "ácido" en la sal de adición de ácido o el "agua" en el hidrato. Por ejemplo, las bases libres (formas libres) del compuesto (1a) y el compuesto (1b) significan N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-[(1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida (1a-1) y N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida (1b-1), representadas por la siguiente fórmula (1a-1) y fórmula (1b-1), respectivamente:

[Fórmula 3]



Estos compuestos (1) se pueden producir mediante un procedimiento descrito en los documentos anteriormente mencionados (documentos WO 30 2 003-000657; WO 2003-000680; WO 2003-016302; y WO 2004-058715) o un procedimiento equivalente al mismo.

- 5 Además, los ejemplos preferibles del fármaco farmacológicamente activo (A) de la presente invención pueden incluir (\pm)-1-(carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(o-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol (2) (n.º CAS: 72956-09-3) representado por la siguiente fórmula (2) [de aquí en adelante, también abreviado como compuesto (2)]:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

- 10 En la presente memoria descriptiva, el contenido del "fármaco farmacológicamente activo (A)" en el "preparación sólida" es preferentemente del 0,1 al 60 % en peso, más preferentemente del 1 al 50 % en peso, incluso más preferentemente del 5 al 35 % en peso, en términos de % en peso del "fármaco farmacológicamente activo (A)", pero, en ningún caso, se limita a este intervalo.

En el presente contexto, "del A al B % en peso" representando el contenido de cada componente en la presente memoria descriptiva significa el intervalo "del A % en peso al B % en peso", a menos que se especifique lo contrario.

- 15 En la presente memoria descriptiva, el Carbopol disponible en el mercado (Noveon/CBC) o similares se pueden usar como el "polímero de carboxivinilo (B)", y se dispone de diversos grados diferentes de viscosidad. Los ejemplos preferidos del polímero de carboxivinilo pueden incluir Carbopol 974PNF.

- 20 En la presente memoria descriptiva, el contenido del polímero de carboxivinilo en la "preparación sólida" es preferentemente del 1 al 50 % en peso, más preferentemente del 5 al 30 % en peso, aún más preferentemente del 10 al 30 % en peso.

- 25 En la presente memoria descriptiva, el "povidona (polivinilpirrolidona) (C)" es un polímero hidrosoluble no iónico. La povidona significa un polímero lineal de 1-vinil-2-pirrolidona y no abarca la crospovidona, que es un polímero reticulado de 1-vinil-2-pirrolidona. La povidona se puede obtener con grados que tienen diversos valores de K (valores característicos de la viscosidad correlacionados con los pesos moleculares) de BASF Japan Ltd. o similares. Los ejemplos preferidos de la misma pueden incluir Kollidon 30 disponible en el mercado (BASF Japan Ltd.).

El contenido de la povidona de acuerdo con la presente invención en la "preparación sólida" es preferentemente del 1 al 70 % en peso.

- 30 Por otra parte, en la presente memoria descriptiva, cuando el contenido del polímero de carboxivinilo (B) es del 10 o inferior al 15 % en peso, el contenido de la povidona (C) es preferentemente del 20 al 70 % en peso.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del polialcohol son manitol, xilitol o eritritol, prefiriéndose en particular el xilitol.

En la presente memoria descriptiva, el contenido del polialcohol en la "preparación sólida" es preferentemente de hasta el 80 % en peso, más preferentemente de hasta el 60 % en peso.

- 35 En la presente memoria descriptiva, un posible agente de hinchamiento es la goma de xantano o la carmelosa sódica. Se prefiere en particular la carmelosa sódica. Se puede usar la carmelosa sódica disponible en el mercado, por ejemplo, Sunrose (nombre comercial; Nippon Paper Chemicals), y se dispone de carmelosa sódica que tiene diversas viscosidades y diversos grados de eterificación.

- 40 El contenido del agente de hinchamiento de acuerdo con la presente invención en la "preparación sólida" es preferentemente del 1 al 40 % en peso, más preferentemente del 5 al 15 % en peso, incluso más preferentemente del 7 al 15 % en peso.

Además del fármaco farmacológicamente activo (A), el polímero de carboxivinilo (B) y la povidona (C), y el polialcohol y el agente de hinchamiento, la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención puede contener un desintegrante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un agente colorante, un agente de pulido, etc., siempre que los efectos de la presente invención no se vean afectados.

- 5 Los ejemplos del desintegrante incluyen ácido adípico, ácido algínico, almidón gelatinizado, carboximetil-almidón sódico, dióxido de silicio hidratado, citrato de calcio, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, estearato de calcio, almidón de maíz, polvo de tragacanto, almidón de patata, almidón de hidroxipropilo, almidón pregelatinizado, fumarato monosódico, ácido cítrico anhidro, dihidrogenofosfato de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, carmelosa y carmelosa de calcio.
- 10 Los ejemplos del aglutinante incluyen polvo de jarabe de maltosa, goma arábiga, polvo de goma arábiga, alginato sódico, éster de alginato de propilenglicol, polvo de gelatina hidrolizada, ácido silícico anhidro ligero de almidón hidrolizado, fructosa, carboximetiletilcelulosa, dióxido de silicio hidratado, polvo de agar, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa que contiene ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, copolidona, harina de trigo, almidón de trigo, harina de arroz, almidón de arroz, resina de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa, sulfosuccinato de dioctilo sódico, aminoacetato de dihidroxialuminio, tartrato de sodio y potasio, agua, éster de ácido graso de sacarosa, gelatina purificada, sacarosa purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, goma de tragacanto, polvo de tragacanto, lactosa, glicerina concentrada, sacarosa, almidón de patata, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, metilcelulosa de hidroxipropilo 2208, hidroxipropilmetilcelulosa 2906, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, ácido fumárico, mezcla de ácido fumárico, ácido esteárico, polivinil-acetal-dietilaminoacetato e hidroxipropilmetilcelulosa 2910, pululano, alcohol polivinílico (producto completamente saponificado), alcohol polivinílico (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 20000, D-manitol y metilcelulosa.
- 20
- 25 Los ejemplos del agente de fluidización pueden incluir dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, fosfato de calcio terciario, talco, almidón de maíz y aluminometasilicato de magnesio.

- Los ejemplos del lubricante incluyen grasa de cacao, cera de carnauba, dióxido de silicio hidratado, gel seco de hidróxido de aluminio, éster de ácido graso de glicerina, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, aceite endurecido, silicato de aluminio sintético, cera de abeja blanca, óxido de magnesio, tartrato de sodio y potasio, éster de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, alcohol estearílico, estearato de polioxilo 40, cetanol, aceite de soja endurecido, gelatina, talco, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, almidón de maíz, almidón de patata, ácido fumárico, estearil-fumarato de sodio, polietilenglicol 600, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, cera de abeja, aluminato de metasilicato de magnesio, laurato de sodio y sulfato de magnesio.
- 30
- 35

Los ejemplos del agente colorante pueden incluir sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, β -caroteno, óxido de hierro negro, azul alimentario n.º 1, azul alimentario n.º 2, rojo alimentario n.º 2, rojo alimentario n.º 3, rojo alimentario n.º 102, amarillo alimentario n.º 4 y amarillo alimentario n.º 5.

- 40 Los ejemplos del agente de pulido incluyen cera de carnauba, aceite endurecido, una resina de acetato de polivinilo, cera de abeja blanca, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxilo 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina/cera de carnauba purificada, cetanol, talco, papel de plata coloreado, goma laca blanca, parafina, povidona (polivinilpirrolidona), polietilenglicol 1500, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, cera de abeja, monoestearato de glicerina y colofonia.
- 45 No se impone ninguna limitación particular a la forma de dosificación de la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención, siempre que la preparación sólida de la misma se pueda administrar por vía oral a un sujeto. Sin embargo, se prefieren los comprimidos y los gránulos. El comprimido es preferentemente un comprimido de matriz.

- Por otra parte, la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención se puede producir a través de un procedimiento de producción ampliamente conocido. En un procedimiento ilustrativo, la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención se prepara mezclando el fármaco farmacológicamente activo (A), el polímero de carboxivinilo (B) y la povidona (C), y el polialcohol y agente de hinchamiento, así como los aditivos opcionales tales como un desintegrante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un agente colorante y un agente de pulido, y la mezcla se procesa a través de, por ejemplo, el procedimiento de producción de preparaciones sólidas descrito en las reglas generales para las preparaciones de la Farmacopea japonesa.
- 50
- 55

Cuando la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención está en la forma de dosificación de gránulos, los componentes (A) a (C), y el polialcohol y el agente de hinchamiento, así como los aditivos opcionales se pueden mezclar en un aparato de granulación tal como un granulador de lecho fluidizado, y luego granularse

mediante granulación en húmedo o similares para obtener gránulos. Se añade un aditivo tal como un lubricante, y se mezcla en los gránulos así granulados, produciendo gránulos que se comprimen en comprimidos. Los gránulos se pueden comprimir, produciendo comprimidos. Los comprimidos obtenidos se pueden revestir con un agente de revestimiento, si es necesario, produciendo comprimidos revestidos con película.

- 5 Como alternativa, cuando la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido, los comprimidos se pueden producir directamente a través del moldeo por compresión de una mezcla en polvo que contenga el fármaco farmacológicamente activo (A), polímero de carboxivinilo (B), la povidona (C), y el poliol y el agente de hinchamiento en combinación, así como aditivos aceptables para los productos farmacéuticos, preferentemente una mezcla en polvo que contenga el fármaco farmacológicamente activo (A), el polímero de carboxivinilo (B), la povidona (C), el poliol y el agente de hinchamiento en combinación, así como aditivos aceptables para los productos farmacéuticos. Por otra parte, la forma del comprimido no se limita a una en particular, estando preferentemente en forma de lente, de disco, redonda, ovalada o poligonal (por ejemplo, triángulo o rombo). Además, el comprimido producido se puede revestir además con un agente de revestimiento por medio de un dispositivo de revestimiento por lavado a través de la pulverización de una suspensión/solución de los agentes de revestimiento sobre los comprimidos.

La proporción del fármaco farmacológicamente activo (A) contenido en la composición farmacéutica de la presente invención está preferentemente en el intervalo del 0,1 % en peso al 60 % en peso, más preferentemente del 1 al 50 % en peso, incluso más preferentemente del 5 al 35 % en peso, en términos de la forma libre del fármaco farmacológicamente activo. En particular, cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido, el contenido del fármaco farmacológicamente activo por comprimido está en el intervalo de 0,5 a 500 mg, preferentemente de 1 a 100 mg, más preferentemente de 5 a 75 mg, aún más preferentemente de 15 a 60 mg, en términos de la forma libre del fármaco farmacológicamente activo.

Por otra parte, en un procedimiento de evaluación de la velocidad de hidratación de la preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención, se dejó reposar cada comprimido a $37 \pm 0,5$ °C durante 2 horas en ácido clorhídrico 0,01 N. A continuación, se determinó el volumen de la parte no hidratada, y se calculó la velocidad de hidratación de acuerdo con una ecuación representada por la siguiente ecuación 1:

[Expresión 1]

$$\text{Velocidad de hidratación (\%)} = \frac{\text{Volumen inicial del comprimido} - \text{Volumen de la parte no hidratada del comprimido}}{\text{Volumen inicial del comprimido}} \times 100$$

(Ecuación 1)

La velocidad de hidratación es preferentemente del 60 % o superior, y más preferentemente del 90 % o superior.

- 30 En un procedimiento de evaluación de la velocidad de hinchamiento de la composición farmacéutica de la presente invención, la velocidad de hinchamiento se puede calcular de acuerdo con una ecuación representada por la siguiente ecuación 2:

[Expresión 2]

$$\text{Velocidad de hinchamiento (\%)} = \frac{\text{Volumen del comprimido tras 2 horas}}{\text{Volumen inicial del comprimido}} \times 100$$

(Ecuación 2)

- 35 La velocidad de hinchamiento es preferentemente del 150 % o superior, más preferentemente del 180 % o superior, prefiriéndose en particular que sea del 200 % o superior.

De aquí en adelante, se describirá otra realización de la presente invención.

La preparación sólida de liberación sostenida de la presente invención contiene (A) un fármaco farmacológicamente activo, (B) un polímero de carboxivinilo, (C) povidona, (D) carmelosa sódica o goma de xantano y (E) un polialcohol.

- 40 No se impone ninguna limitación en particular en el "fármaco farmacológicamente activo" que se usa como componente (A) en la preparación de la presente invención, y el fármaco puede ser un profármaco que se puede convertir en el fármaco farmacológicamente activo *in vivo*. Los ejemplos preferidos del componente (A) de la presente invención pueden incluir los descritos anteriormente, pero en ningún caso se limitan a los mismos. El contenido del componente (A) de la preparación de la presente invención es preferentemente del 0,1 al 60 % en peso, más preferentemente del 1 al 50 % en peso, incluso más preferentemente del 5 al 35 % en peso, pero sin limitarse en ningún caso a dicho intervalo.

El "polímero de carboxivinilo" usado como componente (B) en la preparación de la presente invención puede ser cualquiera de los descritos anteriormente, y se prefiere el Carbopol 974PNF disponible en el mercado. El contenido del componente (B) en la preparación de la presente invención es preferentemente del 1 al 50 % en peso, más preferentemente del 5 al 30 % en peso, incluso más preferentemente del 10 al 30 % en peso.

- 5 La "povidona" usada como componente (C) en la preparación de la presente invención se refiere a las descritas anteriormente, y se prefiere Kollidon 30 (BASF Japan Ltd.) disponible en el mercado. El contenido del componente (C) en la preparación de la presente invención es del 10 al 70 % en peso.

Por otra parte, cuando el contenido del componente (B) es del 10 o menos al 15 % en peso, el contenido del componente (C) es preferentemente del 20 al 70 % en peso.

- 10 El componente (D) usado en la preparación de la presente invención es carmelosa sódica o goma de xantano, siendo, preferentemente, carmelosa sódica. El contenido del componente (D) en la preparación de la presente invención es preferentemente del 5 al 15 % en peso, más preferentemente del 7 al 15 % en peso.

- 15 Además de los componentes (A) a (D), la preparación de la presente invención contiene un polialcohol (E). Los ejemplos del polialcohol incluyen los descritos anteriormente. Se prefieren el manitol, xilitol o eritritol, prefiriéndose más el xilitol. El contenido del polialcohol en la preparación de la presente invención es preferentemente del 10 al 40 % en peso.

La preparación de la presente invención puede contener además aditivos tales como el aglutinante, el agente de fluidización, el lubricante, el agente colorante, el agente de pulido, etc., siempre que los efectos de la presente invención no se vean afectados.

- 20 No se impone ninguna limitación particular sobre la forma de dosificación de la preparación de la presente invención, siempre que la preparación se puede administrar por vía oral a un sujeto. Sin embargo, se prefiere un comprimido. El comprimido es preferentemente un comprimido de matriz.

- 25 La preparación de la presente invención se obtiene mediante la mezcla de los componentes (A) a (D) y el polialcohol, seguida de la compresión en comprimidos, o mediante mezcla y granulación de los componentes (A) a (D) y el polialcohol, seguidas de la compresión en comprimidos. La mezcla, la granulación y la compresión en comprimidos se pueden realizar usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 30 No se impone ninguna limitación en particular sobre la forma del comprimido. Sin embargo, se prefiere la forma de lente, de disco, redonda, ovalada o poligonal (por ejemplo, triángulo o rombo). La preparación de la presente invención se puede revestir con una película, si es necesario, con un agente de revestimiento. La mezcla, la granulación, la compresión y el revestimiento se pueden realizar usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando la preparación de la presente invención contiene aditivos adicionales, estos aditivos se pueden añadir a la misma en cualquier etapa de mezcla, granulación, compresión y revestimiento.

- 35 Como se describe en el anterior apartado de "Efectos ventajosos de la invención", la preparación de la presente invención obtenida de este modo tiene una velocidad de hidratación y una velocidad de hinchamiento favorables en una solución ácida, y tiene una resistencia favorable del comprimido que evita la descarga rápida de la dosis. Además, la preparación de la presente invención tiene propiedades de disolución favorables en una solución neutra. Por lo tanto, la preparación es eficaz para el mantenimiento de la disolución prolongada del fármaco farmacológicamente activo contenido en la misma desde el duodeno a través del intestino delgado hasta el tracto gastrointestinal inferior.

- 40 Por otra parte, en los procedimientos de evaluación de la velocidad de hidratación y de la velocidad de hinchamiento de la preparación de la presente invención, estas velocidades se pueden calcular de acuerdo con las ecuaciones 1 y 2 anteriores. La velocidad de hidratación es más preferentemente del 90 % o superior. La velocidad de hinchamiento es preferentemente del 150 % o superior, más preferentemente del 180 % o superior, prefiriéndose en particular que sea del 200 % o superior.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse, bajo ningún concepto, a los mismos.

- 50 Los ensayos sobre las propiedades de disolución en una solución ácida o neutra se realizaron de la siguiente manera:

(Ensayo de disolución en solución ácida)

El ensayo de disolución se realizó mediante el procedimiento de la paleta a velocidades de rotación de 50 rpm y 200 rpm a $37 \pm 0,5$ °C en ácido clorhídrico 0,01 N (900 ml), y se calculó el porcentaje medio de disolución

5 dependiente del tiempo de un fármaco en el medio de disolución. Se calcularon el porcentaje medio de disolución a cada velocidad de rotación, la diferencia en el porcentaje medio de disolución del fármaco (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de la paleta - valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de la paleta: $D_{2\text{ h}, 200\text{ rpm}} - D_{2\text{ h}, 50\text{ rpm}}$) y la relación entre los porcentajes medios de disolución (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de la paleta/valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de la paleta: $D_{2\text{ h}, 200\text{ rpm}} - D_{2\text{ h}, 50\text{ rpm}}$) derivados del ensayo de disolución durante 2 horas.

(Ensayo de disolución en solución neutra)

10 El ensayo de disolución se realizó mediante el procedimiento de la paleta a una velocidad de rotación de 50 rpm a $37 \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$ en tampón de fosfato (pH 6,8, 900 ml), y se calculó el porcentaje medio de disolución dependiente del tiempo de un fármaco en el medio de disolución.

Se midieron la velocidad de hidratación y la velocidad de hinchamiento de cada comprimido de la siguiente manera:

(Evaluación de la velocidad de hidratación del comprimido)

15 En el procedimiento de evaluación de la velocidad de hidratación, se dejó en reposo cada comprimido a $37 \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas en ácido clorhídrico 0,01 N. Entonces, se calculó la velocidad de hidratación de acuerdo con la ecuación 1 anterior.

(Evaluación de la velocidad de hinchamiento)

Se dejó reposar cada comprimido durante 2 horas en ácido clorhídrico 0,01 N (1.000 ml) y luego se sacó del mismo. La velocidad de hinchamiento se calculó de acuerdo con la ecuación 2 anterior a partir del volumen del comprimido dejado reposar de ese modo.

20 Ejemplo 1

(Producción de comprimido)

Se mezclaron los ingredientes descritos en la Tabla 1 usando un mortero de ágata, y se comprimieron 200 mg de esta mezcla en polvo en comprimidos [diámetro del comprimido: 8,0 mm (comprimido plano)] usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (N-30E, Okada Seiko Co, Ltd.) y se usaron como muestras.

25 [Tabla 1]

	Contenido (mg)			
	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Formulación 1**
Compuesto (1a)	36,4	36,4	36,4	36,4
Polímero de carboxivinilo	50,0	50,0	50,0	50,0
Xilitol	113,6	-	-	-
Polietilenglicol 6000	-	113,6	-	-
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	-	-	113,6	-
Povidona	-	-	-	113,6
Total	200,0	200,0	200,0	200,0
Diámetro (mm)	8,0	8,0	8,0	8,0

[Tabla 2]

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Formulación 1**
Velocidad de hidratación (%)	>90	>90	>90	>90
**ejemplo comparativo				

<Resultados de la evaluación>

Como se muestra en la Tabla 2, todos los comprimidos de estas formulaciones resultaron tener una velocidad de hidratación del 90 % o superior, lo que demuestra que la mayoría de las partes internas de los comprimidos se hidrataron.

5 (Evaluación de las propiedades de disolución en solución ácida de las formulaciones de la Tabla 1)

Se ensayaron los comprimidos de cada formulación mostrada en la Tabla 1 para determinar sus propiedades de disolución en una solución ácida. Los resultados se muestran en la Tabla 3 y en las Figuras 1-4.

[Tabla 3]

		Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Formulación 1**
D _{2h}	200 rpm/50 rpm (relación)	3,7	2,6	2,7	1,0
	200 rpm - 50 rpm (%)	63,2	39,4	42,2	0,2
**ejemplo comparativo					

10 <Resultados de la evaluación>

Se confirmó que los comprimidos de la formulación 1 suprimieron la liberación del fármaco y se vieron menos influidos por la velocidad de rotación de la paleta, en comparación con los comprimidos que tenían las formulaciones de los Ejemplos comparativos 1 a 3, lo que demuestra que la adición simultánea del polímero de carboxivinilo y povidona fue eficaz para el mantenimiento de la resistencia del comprimido en una solución ácida.

15 Se ensayaron los comprimidos de la formulación 1 para determinar sus propiedades de disolución en una solución neutra. Los resultados se muestran en la Figura 5.

<Resultados de la evaluación>

Como se muestra en la Figura 5, los comprimidos de la formulación 1 presentaron propiedades de disolución prolongada en la solución neutra.

20 **Ejemplo 2**

Se mezclaron los ingredientes de cada formulación mostrada en la Tabla 4 usando un mortero de ágata, y se comprimieron 200 mg de esta mezcla en polvo en comprimidos [diámetro del comprimido: 8,0 mm (6.5R)] usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (N-30E, Okada Seiko Co., Ltd.) y se usaron como muestras.

25 Las muestras obtenidas se sometieron al ensayo de disolución en una solución ácida, y los resultados se muestran en las Figuras 6 y 7, y en la Tabla 5.

[Tabla 4]

	Contenido (mg)	
	Formulación 2a** (5 % de povidona)	Formulación 2b** (10 % de povidona)
Compuesto (1a)	36,4	36,4
Polímero de carboxivinilo	50,0	50,0
Xilitol	103,6	93,6
Povidona	10,0	20,0
Total	200,0	200,0
Diámetro (mm)	8,0	8,0

[Tabla 5]

		Formulación 2a**	Formulación 2b**
D _{2h}	200 rpm/50 rpm (relación)	3,8	1,3
	200 rpm-50 rpm (%)	66,9	7,0
**ejemplo comparativo			

<Resultados del ensayo>

- 5 Como se muestra en las Figuras 6 y 7, y en la Tabla 5, la influencia de la velocidad de rotación de la paleta en la disolución en la solución ácida fue baja en los comprimidos de la formulación 2b, pero relativamente alta en los comprimidos de la formulación 2a. Este resultado demostró que la adición del 10 % en peso o más de povidona produjo una resistencia del comprimido favorable.

Ejemplo 3

- 10 Se mezclaron los ingredientes de cada formulación mostrada en la Tabla 6 usando un mortero de ágata, y se comprimieron 200 mg de esta mezcla en polvo en comprimidos [diámetro del comprimido: 8,0 mm (6.5R)] usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (N-30E, Okada Seiko Co., Ltd.) y se usaron como muestras.

- 15 Se sometieron los comprimidos de las formulaciones 1 y 3 que contenían un 25 % y un 15 %, respectivamente, de un polímero de carboxivinilo al ensayo de disolución en una solución ácida, y los resultados se muestran en las Figuras 4 y 8, y en la Tabla 7.

[Tabla 6]

	Contenido (mg)	
	Formulación 1** (Polímero de carboxivinilo: 25 %)	Formulación 3** (Polímero de carboxivinilo: 15 %)
Compuesto (1a)	36,4	36,4
Polímero de carboxivinilo	50,0	30,0
Povidona	113,6	133,6
Total	200,0	200,0
Diámetro (mm)	8,0	8,0

[Tabla 7]

		Formulación 1** (Polímero de carboxivinilo: 25 %)	Formulación 3** (Polímero de carboxivinilo: 15 %)
D _{2h}	200 rpm/50 rpm (relación)	1,0	1,3
	200 rpm-50 rpm (%)	0,2	3,0
**ejemplo comparativo			

- 20 <Resultados de la evaluación>

Como se muestra en los comportamientos de disolución de las Figuras 4 y 8, y en la Tabla 7, ambos comprimidos de las formulaciones 1 y 3 suplementados con un 25 % y un 15 %, respectivamente, del polímero de carboxivinilo resultaron tener poco efecto de la velocidad de rotación de la paleta en la solución ácida.

Ejemplo 4

- 25 Se mezclaron los ingredientes de cada formulación mostrada en la Tabla 8 usando un mortero de ágata, y se comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (N-30E), produciéndose comprimidos [diámetro del comprimido: 10,0 mm (8R)].

Los resultados del ensayo de las propiedades de disolución en soluciones ácidas y neutras, y los resultados de la determinación de la velocidad de hidratación y de la velocidad hinchamiento de cada formulación se muestran en la Tabla 9, y las Figuras 9 a 12.

[Tabla 8]

	Contenido (mg)			
	Formulación 4**	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7**
Compuesto (1a)	36,4	36,4	36,4	36,4
Polímero de carboxivinilo	35,0	40,0	40,0	40,0
Xilitol	183,6	148,6	148,6	148,6
Povidona	105,0	105,0	105,0	105,0
Carmelosa sódica	-	30,0	-	-
Goma de xantano	-	-	30,0	-
Carboximetil-almidón sódico	-	-	-	30,0
Total	360,0	360,0	360,0	360,0
Diámetro (mm)	10,0	10,0	10,0	10,0

5

[Tabla 9]

		Formulación 4**	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7**
D _{2h} en ácido clorhídrico 0,01 N	200 rpm/50 rpm (relación)	1,1	1,1	1,5	1,1
	200 rpm-50 rpm (%)	2,7	2,9	9,1	2,1
Velocidad de hinchamiento (%)		109	243	253	161
Velocidad de hidratación (%)		> 95	> 95	> 95	> 95
**ejemplo comparativo					

<Resultados del ensayo>

Como se muestra en las Figuras 9 a 12, todos los comprimidos de estas formulaciones presentaron comportamientos de disolución prolongada en la región neutra. Por otra parte, como se muestra en la Tabla 9, los comprimidos de la formulación 4 se hidrataron rápidamente, pero apenas se hincharon. La velocidad de hinchamiento de los mismos tras 2 horas fue del 109 %. Por el contrario, se confirmó que los comprimidos de las formulaciones 5 a 7 suplementados con carmelosa sódica, goma de xantano o carboximetil-almidón sódico como un agente de hinchamiento se hidrataron rápidamente y se hincharon en 2 horas de aproximadamente 1,6 veces a aproximadamente 2,5 veces en comparación con sus tamaños iniciales. Los comprimidos de las formulaciones 5 a 7 resultaron tener una velocidad de hidratación y una velocidad de hinchamiento favorables en la solución ácida, y tuvieron poco efecto de la velocidad de rotación de la paleta en la solución ácida. En particular, los comprimidos de la formulación de 5 suplementados con carmelosa sódica fueron excelentes en cuanto a la velocidad de hidratación, velocidad de hinchamiento y resistencia del comprimido en la solución ácida.

20 Ejemplo 5

Se evaluaron los comprimidos de las formulaciones 4 y 5 mostrados en la Tabla 8 por sus propiedades de absorción en el intestino grueso de cada perro en ayunas. En este ensayo, se redujo la cantidad total de cada formulación mostrada en la Tabla 8 a aproximadamente 2/3, y se realizó la evaluación usando 240 mg en total de cada preparación que tenía un contenido de compuesto (1a-1) de 20 mg (formulaciones 4' y 5').

25 Para la administración de cada preparación en el intestino grueso, se cargó un comprimido sumergido durante 2 horas en ácido clorhídrico 0,01 N en un endoscopio para animales (Olympus Corp.) y se administró por el ano hasta un sitio situado a aproximadamente 30 cm del mismo, mientras se observaba el intestino grueso canino con el endoscopio. Antes de la administración, se midió la cantidad de una parte del fármaco disuelto del comprimido en ácido clorhídrico 0,01 N, y se calculó la concentración en plasma del fármaco de modo que la dosis resultó ser de
30 20 mg de compuesto (1a-1)/cabeza. El cambio en la concentración en plasma del fármaco en dicho ensayo se

muestra en la Figura 13.

<Resultados de la evaluación>

5 Como se muestra en la Figura 13, el fármaco de la formulación de 5' que contiene carmelosa sódica como agente de hinchamiento presentó mayores propiedades de absorción en el intestino grueso que las de la formulación 4' exenta de carmelosa sódica, lo que demuestra que el efecto de hinchamiento del agua contribuyó a la mejora de las propiedades de absorción. Este resultado demuestra que la presencia de un agente de hinchamiento resultó ser importante para la mejora de las propiedades de absorción prolongada en el tracto gastrointestinal inferior.

Ejemplo 6

10 Se dispusieron el compuesto (1b), un polímero de carboxivinilo, carmelosa sódica, povidona, polietilenglicol 6000, xilitol y estearil-fumarato de sodio en las proporciones en peso mostradas en la Tabla 10 en un mortero, y se mezclaron durante 3 minutos para producir una mezcla en polvo. Se pesó la cantidad predeterminada por comprimido mostrada en la Tabla 10 para esta mezcla de polvo, y se comprimió en comprimidos (troquel: 10 mm de diámetro, plana), usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (N-30E, Okada Seiko Co., Ltd.).

15 Los comprimidos de la formulación 8 y los Ejemplos comparativos 4 y 5 se ensayaron para determinar sus propiedades de disolución en una solución acuosa ácida, y los resultados se muestran en la Tabla 11.

Se determinaron las velocidades de hidratación y las velocidades de hinchamiento de los comprimidos de las formulaciones 8, 9 y 10, y los resultados se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 10]

	Contenido (mg)				
	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Formulación 8	Formulación 9**	Formulación 10**
Compuesto (1b)	80,8	80,8	80,8	80,8	80,8
Polímero de carboxivinilo	60,0	-	60,0	60,0	60,0
Carmelosa sódica	35,0	35,0	35,0	-	35,0
Povidona	-	105,0	105,0	105,0	105,0
Polietilenglicol 6000	105,0	-	-	-	-
Xilitol	64,8	64,8	64,8	64,8	-
Estearil-fumarato de sodio	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4
Total	360,0	300,0	360,0	325,0	295,2
**ejemplo comparativo					

20

[Tabla 11]

		Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Formulación 8
D _{2h} en ácido clorhídrico 0,01 N	200 rpm/50 rpm (ratio)	1,9	3,5	1,2
	200 rpm-50 rpm (%)	11,9	70,6	2,7

[Tabla 12]

	Formulación 8	Formulación 9**	Formulación 10**
Velocidad de hinchamiento	196	116	163
Velocidad de hidratación	100	94,5	75,9
**ejemplo comparativo			

25

<Resultados de la evaluación>

En los Ejemplos comparativos 4 y 5, la relación (velocidad de disolución a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm/velocidad de disolución a una velocidad de rotación de la paleta de 200 rpm) resultó ser de 1,9 y 3,5, respectivamente. Por el contrario, en la formulación 8, esta relación fue de 1,2, mostrando la baja influencia de la velocidad de rotación. Además, los comprimidos de las formulaciones 9 y 10 resultaron tener un índice de hinchamiento del 116 % y 163 %, respectivamente, y una velocidad de hidratación del 94,5 % y 75,9 %, respectivamente. Por el contrario, los comprimidos de la formulación 8 tuvieron una velocidad de hinchamiento del 196 % y una velocidad de hidratación del 100 %, lo que demuestra que la adición de la carmelosa sódica como agente de hinchamiento fue eficaz. Por otra parte, los comprimidos de la formulación 10 exenta del polialcohol xilitol resultaron tener una velocidad de hidratación inferior a la de los comprimidos de las formulaciones 8 y 9 que contenían xilitol.

Ejemplo 7

Dado que los comprimidos de la formulación 5 apenas se vieron influidos por la velocidad de rotación de la paleta en la solución ácida y presentaron propiedades de disolución prolongada en la solución neutra, así como una velocidad de hidratación y una velocidad de hinchamiento favorables, se produjo una preparación que tenía una formulación mostrada en la Tabla 13. En concreto, se añadieron el fármaco (1a), un polímero de carboxivinilo, xilitol, povidona (una porción), carmelosa sódica y un aditivo adicional en las proporciones que se muestran en la Tabla 13 a un granulador de lecho fluidizado, y se mezclaron. Entonces, se pulverizó una solución de povidona (parte restante) encima como solución aglutinante para la granulación en húmedo. Los gránulos obtenidos se secaron y, después, se añadió estearil-fumarato de sodio a los gránulos así granulados, y se mezcló usando un mezclador en forma de V, produciendo gránulos que se comprimieron en comprimidos. Los gránulos se comprimieron (troquel: 10 mm de diámetro) usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria, produciendo comprimidos planos. Se pulverizó una dispersión acuosa de una base de revestimiento compuesta de hipromelosa 2910, talco, óxido de titanio y polietilenglicol sobre los comprimidos planos usando un dispositivo de revestimiento por lavado para producir comprimidos revestidos con película.

La preparación obtenida se ensayó para determinar sus propiedades de disolución en una solución ácida, y se determinó su velocidad de hidratación y velocidad de hinchamiento, y los resultados se muestran en las Tablas 14 y 15.

[Tabla 13]

	Contenido (mg)		
	Formulación 11a	Formulación 11b	Formulación 11c
Compuesto (1a)	36,4	36,4	36,4
Polímero de carboxivinilo	39,0	100,0	60,0
Xilitol	135,2	54,2	109,2
Povidona	105,0	105,0	105,0
Carmelosa sódica	30,0	50,0	35,0
Estearil-fumarato de sodio	14,4	14,4	14,4
Total	360,0	360,0	360,0
Diámetro (mm)	10,0	10,0	10,0

30

[Tabla 14]

		Formulación 11a	Formulación 11b	Formulación 11c
D _{2h} en ácido clorhídrico 0,01 N	200 rpm/50 rpm (relación)	1,5	1,5	1,5
	200 rpm-50 rpm (%)	12,9	2,8	10,8

[Tabla 15]

	Formulación 11a	Formulación 11b	Formulación 11c
Velocidad de hinchamiento (%)	273	242	263
Velocidad de hidratación (%)	100	100	100

<Resultados del ensayo>

- 5 Como resulta evidente a partir de los resultados de la evaluación, los preparados granulados revestidos con película de las formulaciones 11a a 11c resultaron tener un porcentaje medio de disolución en la solución ácida casi equivalente al efecto de los comprimidos. Además, las preparaciones de las formulaciones 11a a 11c presentaron, como en los comprimidos de los Ejemplos 4 y 5, una $C_{máx}$ inferior y una concentración en sangre superior tras 24 horas en comparación con las de una solución acuosa administrada que tenía la misma cantidad de fármaco en un ensayo de administración en seres humanos, lo que demuestra que estas preparaciones presentaron perfiles favorables como preparaciones de liberación sostenida.

Ejemplo de preparación 1

- 10 Se produjo una preparación que tenía una formulación mostrada en la Tabla 16 usando el compuesto (2) como fármaco.

[Tabla 16]

	Contenido (mg)
	Formulación 12
Compuesto (2)	10,0
Polímero de carboxivinilo	35,0
Xilitol	45,0
Povidona	50,0
Carmelosa sódica	15,0
Total	155,0

<Resultados del ensayo>

- 15 La biodisponibilidad (BA) de la preparación de la formulación 12 en perros presentó un rendimiento tan alto como de 1,54 veces el de la preparación de liberación sostenida existente (Coreg CR) que contenía el compuesto (2), y su tiempo hasta la concentración máxima en plasma ($T_{máx}$) se prolongó el doble o más en comparación con la preparación de liberación sostenida existente, lo que demuestra que la preparación de la formulación 12 tenía perfiles preferibles como preparación de liberación sostenida.

20 Aplicabilidad Industrial

La presente invención se puede usar en la producción de una preparación sólida de liberación sostenida para la administración oral que contenga un fármaco farmacológicamente activo, por ejemplo, el compuesto (1).

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida de liberación sostenida que contiene:

- 5 (A) un fármaco farmacológicamente activo;
 (B) un polímero de carboxivinilo;
 (C) povidona; y
 (D) carmelosa sódica o goma de xantano; y
 (E) un polialcohol,

en la que el contenido del componente (C) en la preparación es del 10 al 70 % en peso.

10 2. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (D) de la preparación es carmelosa sódica.

3. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el contenido del componente (A) en la preparación es del 5 al 35 % en peso.

4. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido del componente (B) en la preparación es del 5 al 30 % en peso.

15 5. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del componente (D) en la preparación es del 5 al 15 % en peso.

6. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido del polialcohol en la preparación es del 10 al 40 % en peso.

20 7. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polialcohol es manitol, xilitol o eritritol.

8. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polialcohol es xilitol.

9. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el componente (A) es un fármaco básico.

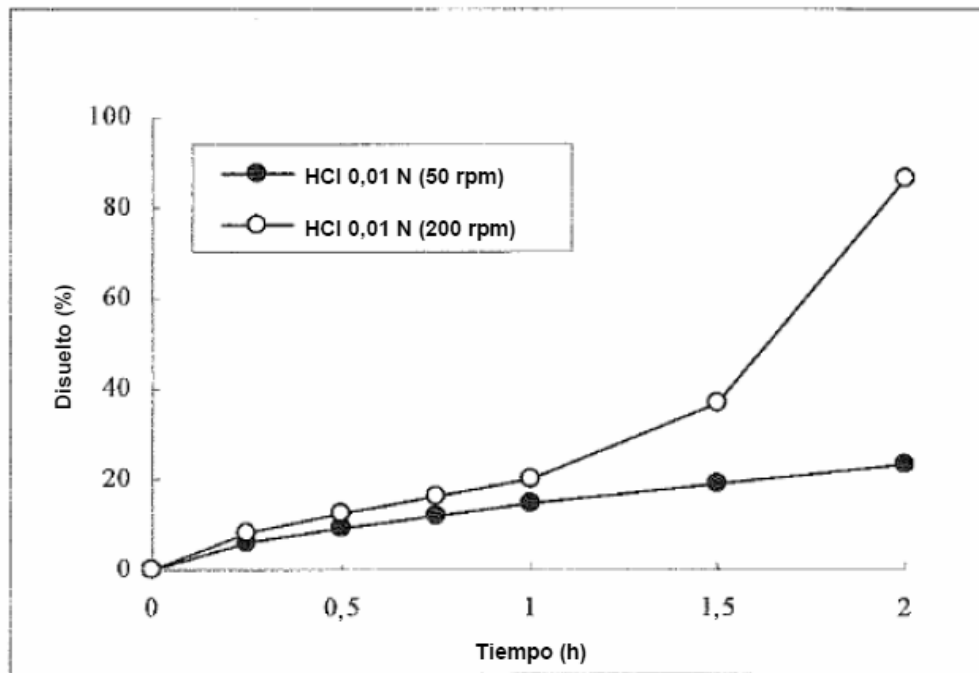
25 10. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el componente (A) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 (±)-1-(carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(o-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol,
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida y
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-[[1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida,

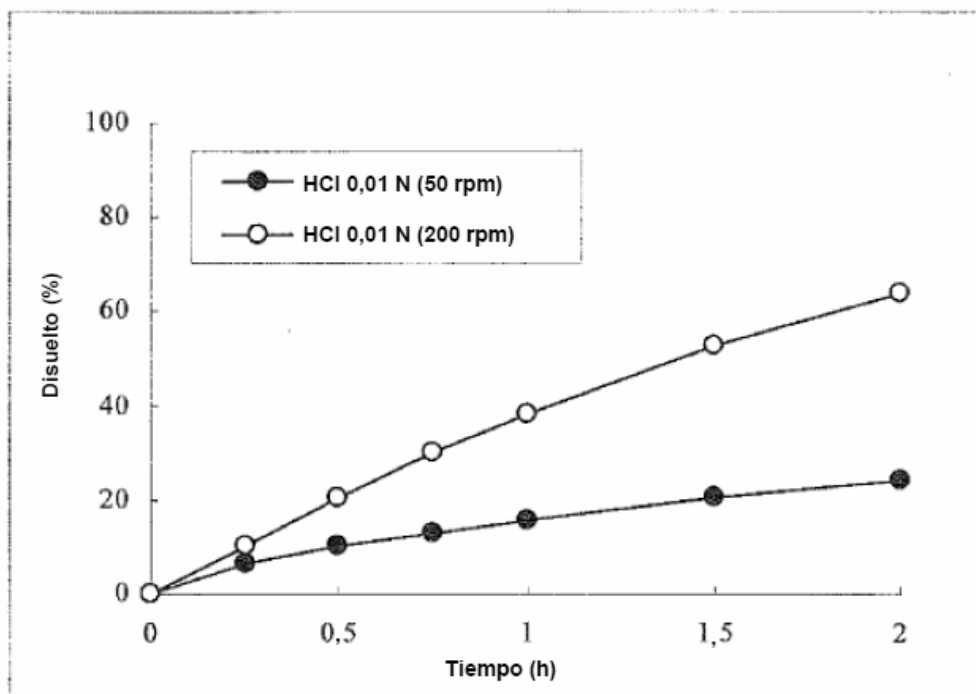
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

11. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la forma de dosificación es un comprimido.

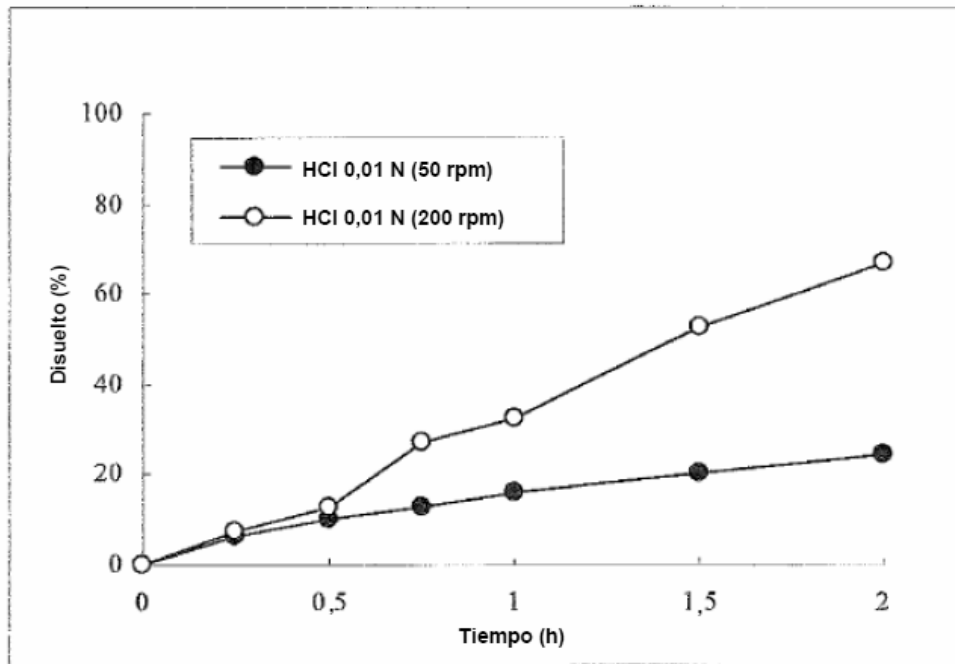
[Figura 1]



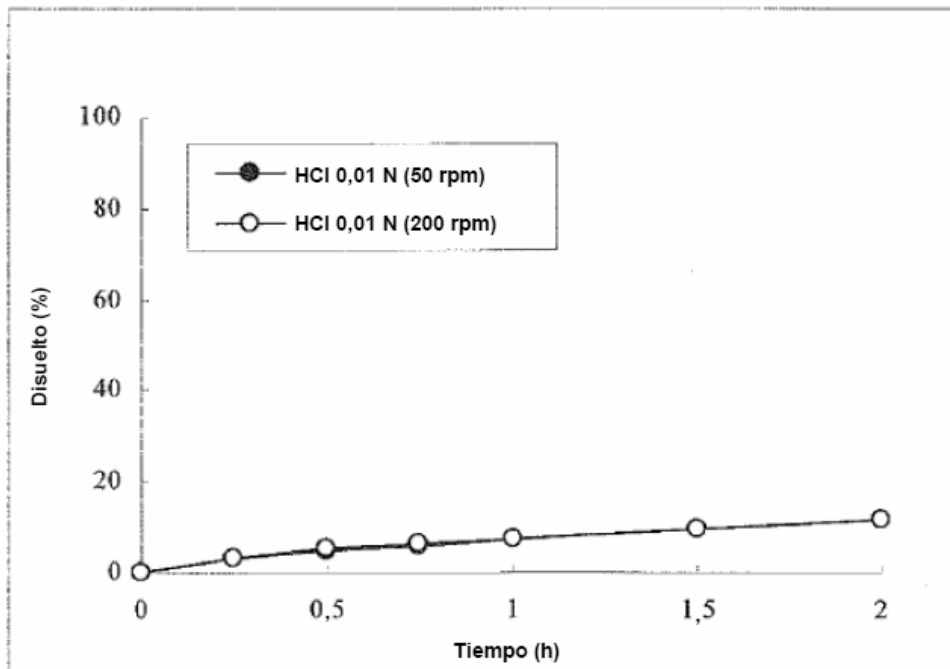
[Figura 2]



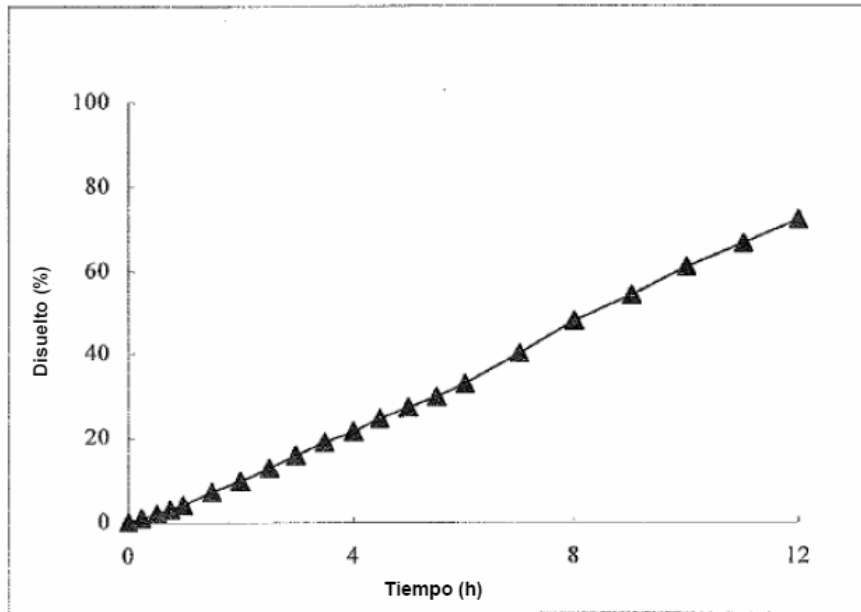
[Figura 3]



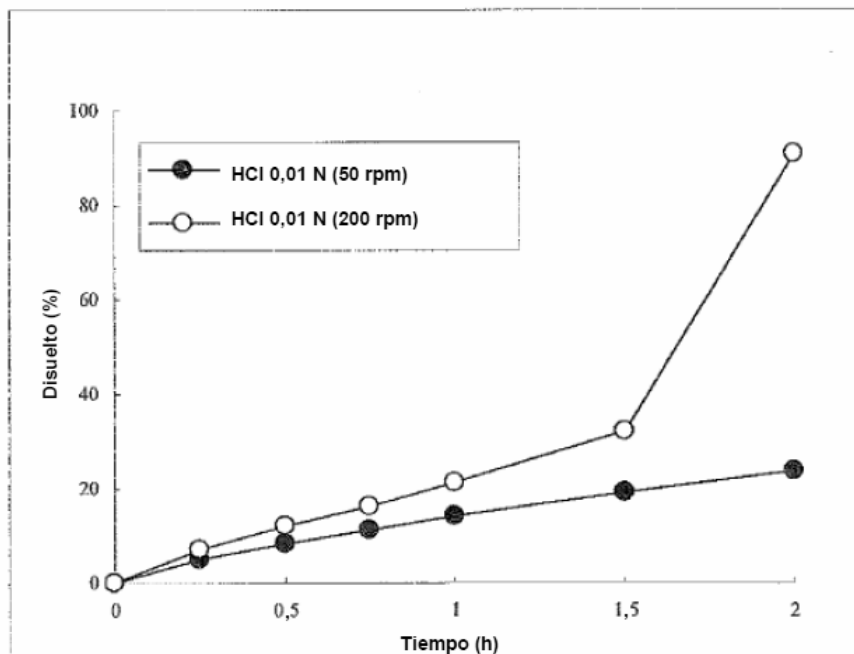
[Figura 4]



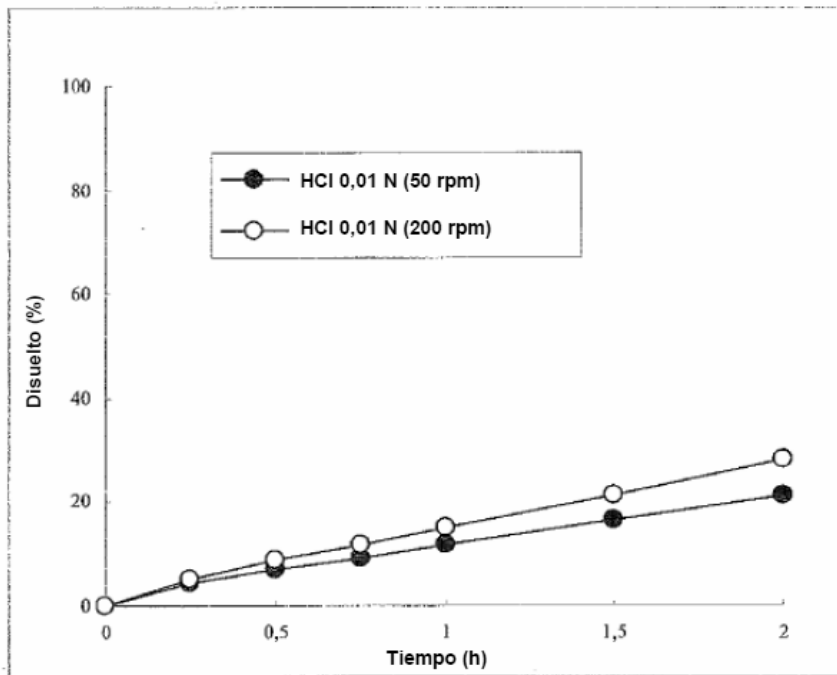
[Figura 5]



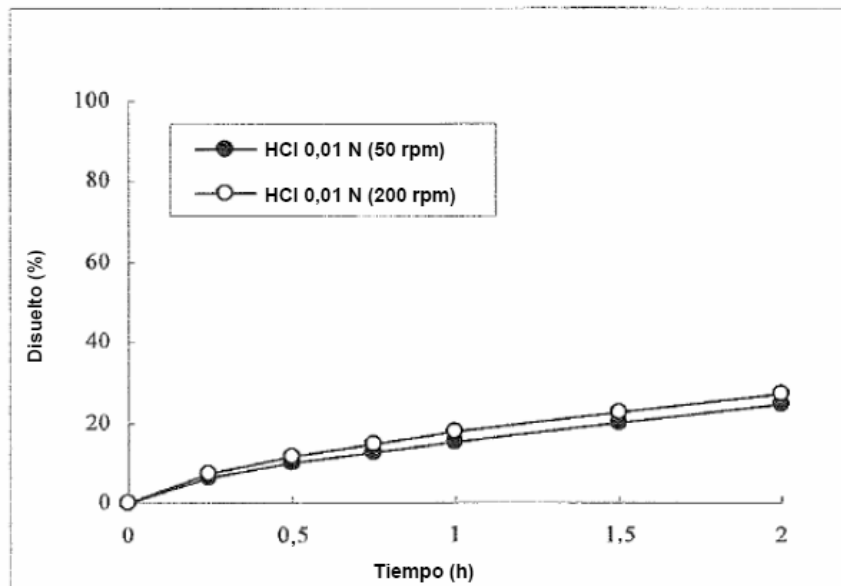
[Figura 6]



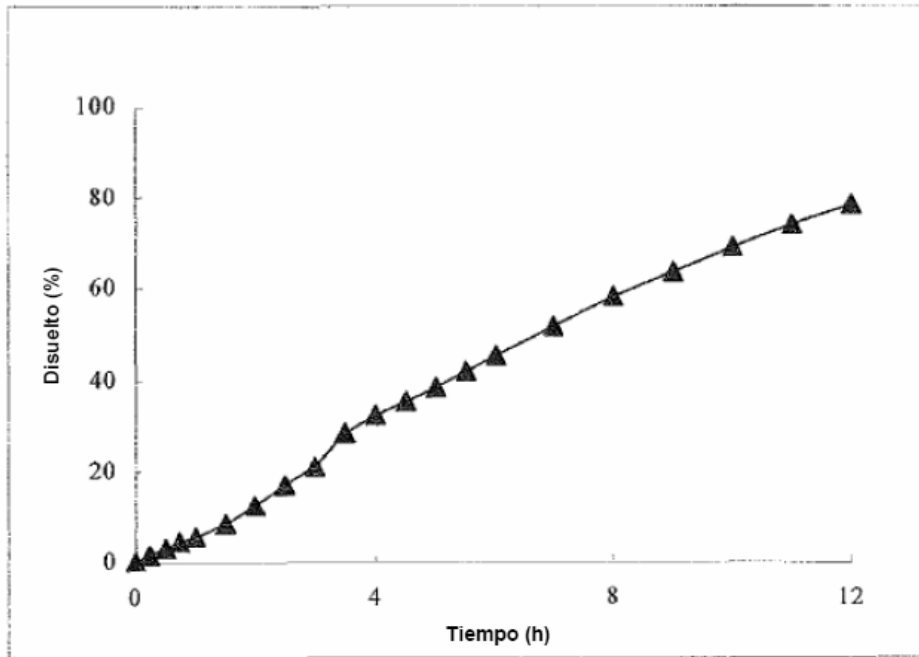
[Figura 7]



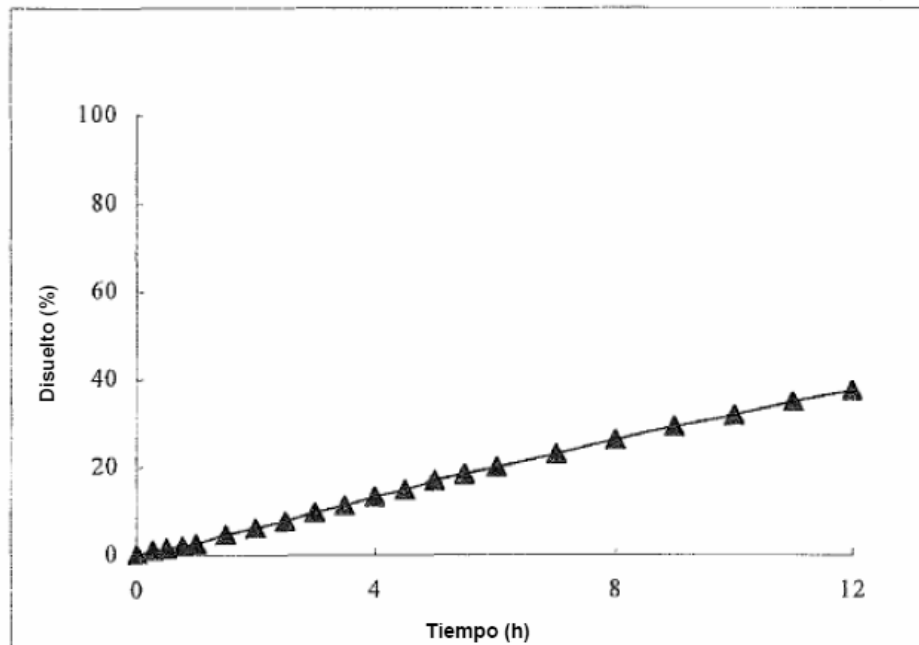
[Figura 8]



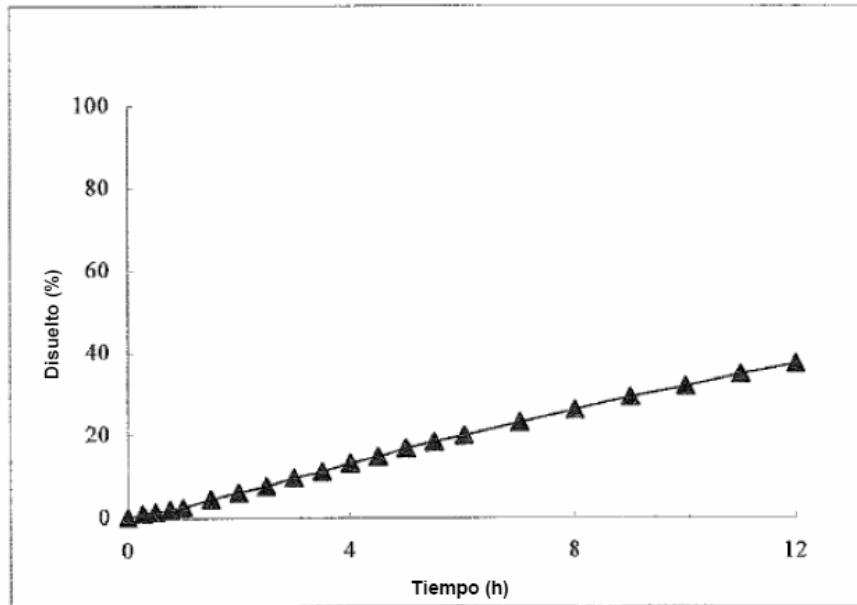
[Figura 9]



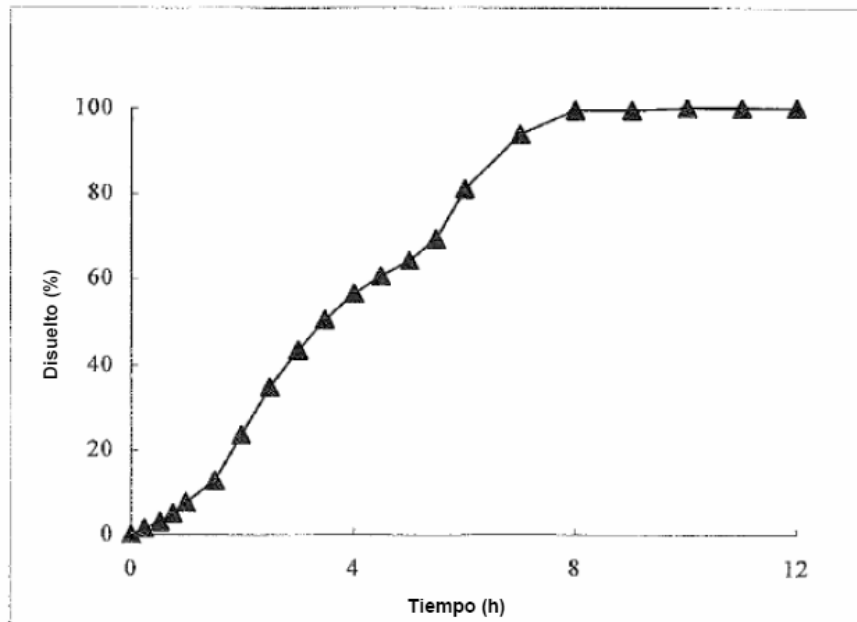
[Figura 10]



[Figura 11]



[Figura 12]



[Figura 13]

