

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 880**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2011 PCT/JP2011/053642**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO11102504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2011 E 11744790 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2540318**

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

30 Prioridad:

22.02.2010 JP 2010035882

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

01.04.2019

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;
TAJIRI, SHINICHIRO;
FUKUI, SACHIKO y
YOSHIDA, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 706 880 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 de matriz de liberación sostenida que presenta de forma segura su principal efecto farmacológico cuando se administra oralmente una o dos veces al día.

Antecedentes en la técnica

10 Las preparaciones de liberación sostenida para ajustar la concentración en sangre de los fármacos son muy útiles por lo que respecta a la separación entre el efecto farmacológico principal y la reacción adversa, la mejora de la observancia (p.ej., se reduce el número de dosis al mejorar la eficacia prolongada), la economía médica, etc. A este respecto, se han notificado algunas técnicas para preparaciones de liberación sostenida. Al mismo tiempo, dado que los compuestos que presentan el principal efecto farmacológico tienen diferentes propiedades químicas, se han notificado algunas de estas técnicas de liberación sostenida, aunque todavía insuficientes, adaptadas a las distintas propiedades químicas de estos compuestos (véase, por ejemplo, los Documentos de patente 1 y 2).

15 Las propiedades del propio fármaco pueden clasificarse a grandes rasgos en propiedades neutras, ácidas y básicas. Entre otros, la solubilidad (el grado de solubilidad) en agua difiere en gran medida de unos compuestos a otros. Los compuestos poco solubles en agua presentan muchos inconvenientes en el diseño de preparaciones para mejorar las propiedades de disolución. Fármacos ácidos se refiere a compuestos ácidos que son ácidos en forma libre (cuyo grupo ácido no constituye una sal, como por ejemplo sal de aducto de álcali o amina). Los compuestos ácidos son desventajosamente poco solubles en soluciones ácidas, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal superior, como por ejemplo el estómago. Se sabe que una sal (sal aducto del ácido o de la amina) de un compuesto ácido se convierte desventajosamente en un ácido libre poco soluble en una solución ácida. Alternativamente, los fármacos básicos se refieren a compuestos básicos que son básicos en forma libre (cuyo grupo básico no constituye una sal, como una sal aducto del ácido) y son conocidos por presentar una solubilidad favorable en soluciones acuosas fuertemente ácidas, pero presentan una solubilidad inferior en soluciones acuosas neutras, como un tampón neutro. Concretamente, 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, como pueda ser el intestino grueso, que es neutro con poca agua, lo cual conlleva probablemente una velocidad de absorción del fármaco inferior.

20 Por ejemplo, un reto para el diseño de preparaciones de liberación sostenida para administración oral que contienen un fármaco básico es la descarga de la dosis del fármaco cuando se hunde la preparación como consecuencia del esfuerzo mecánico derivado de la presencia de alimento en el entorno ácido del tracto gastrointestinal superior que presenta una alta solubilidad en agua, motilidad gastrointestinal, etc. Asimismo, puede potenciarse la resistencia de la preparación por ejemplo mediante una mayor cantidad de agente de liberación sostenida para evitar la descarga de la dosis del fármaco. En tal caso, sigue siendo un reto para una preparación de liberación sostenida que contenga un fármaco básico cuya solubilidad en agua se reduce en la región neutra mejorar las propiedades de disolución de la preparación en el tracto gastrointestinal inferior y mantener la absorción del fármaco. Ninguna técnica anterior para preparaciones de liberación sostenida que contienen un fármaco básico ha podido conseguir simultáneamente, a niveles satisfactorios, evitar la descarga de la dosis del fármaco en un entorno ácido, como el tracto gastrointestinal superior, y una disolución prolongada en el tracto gastrointestinal inferior, que es un entorno neutro.

25 La patente internacional WO2009/129300 se refiere a preparaciones sólidas que contienen posaconazol y desvela un comprimido obtenido por compresión directa de una mezcla combinada de posaconazol, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida inferior, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

45 Lista de Documentos de patente mencionados

Documento de patente 1: Publicación nacional de solicitud de patente internacional No. 2006/507216

Documento de patente 2: Publicación nacional de solicitud de patente internacional No. 2004/518676

Sumario de la invención

Problema técnico

50 Un objeto de la presente invención es evitar la descarga de la dosis de un fármaco causada por el esfuerzo mecánico derivado de la motilidad gastrointestinal en presencia de alimento en un entorno ácido del tracto gastrointestinal superior, particularmente el estómago, y mejorar las propiedades de disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal inferior, que es la región neutra, y proporcionar así una preparación de liberación sostenida para administración oral que contiene, como principio activo farmacéutico principal un fármaco que presenta de forma segura su principal efecto farmacológico cuando se administra oralmente una o dos veces al día.

Solución del problema

5 Como resultado de los estudios realizados sobre la formulación de preparaciones de liberación sostenida para administración oral, los autores de la invención han observado que la preparación de matriz de liberación sostenida que contiene un fármaco farmacológicamente activo, una base de polímero dependiente del pH, un material de polímero de formación de gel hidrófilo y un excipiente puede evitar la descarga de la dosis del fármaco en un entorno ácido y puede mejorar sus propiedades de disolución en la región neutra. Sobre la base de este hallazgo, se ha completado la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente (1) a (15):

- (1) Una preparación de liberación sostenida obtenida por mezclado de
- 10 (A) un fármaco farmacológicamente activo,
 (B) acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa que tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 40 μm o inferior,
 (C) (i) hidroxipropil celulosa que tiene una tasa de paso a través de un tamiz de malla 100 de 99 % y que tiene una viscosidad de 150 a 400 mPa·s o de 1000 a 4000 mPa·s, y (ii) hidroxipropil celulosa que tiene una
- 15 tasa de paso a través de un tamiz de malla 40 de 99 % y que tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s como un aglutinante, cuando se mide a una concentración de hidroxipropil celulosa de 2 % y una temperatura de 20 °C, y
 (D) manitol,
 seguido de moldeo.
- 20 (2) La preparación de acuerdo con (1), en la que el componente (B) tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 20 μm o inferior.
- (3) La preparación de acuerdo con (1), en la que el componente (B) tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 10 μm o inferior.
- 25 (4) La preparación de acuerdo con (1), en la que el componente (B) tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 10 μm o inferior y D_{90} de 20 μm o inferior.
- (5) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en la que el contenido del componente (B) en la preparación es de 15 a 80 % en peso.
- (6) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en la que el contenido del componente (B) en la preparación es de 20 a 50 % en peso.
- 30 (7) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en la que el contenido del componente (B) en la preparación es de 25 a 45 % en peso.
- (8) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (7), en la que el contenido del componente (A) en la preparación es de 2 a 35 % en peso.
- 35 (9) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en la que el contenido del componente (C) en la preparación es de 5 a 35 % en peso.
- (10) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), que contiene además un ácido orgánico.
- (11) La preparación de acuerdo con (10), en la que el ácido orgánico es ácido fumárico o ácido algínico.
- (12) La preparación de acuerdo con (10), en la que el ácido orgánico es ácido fumárico.
- 40 (13) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en la que el componente (A) es un fármaco básico.
- (14) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en la que el componente (A) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (\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-tetrahidrotiazol[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-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil)etanodiamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.
- 45 (15) La preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en la que la forma de dosificación de la preparación es un comprimido.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica de liberación sostenida para administración oral que contiene un fármaco farmacológicamente activo. Por tanto, la presente invención proporciona, por ejemplo, una preparación de matriz oral que tiene un efecto prolongado, que contiene compuesto inhibidor (1) de factor X de la coagulación de la sangre activado (Fxa) como principio activo farmacéutico. La composición farmacéutica de liberación sostenida de la presente invención tiene una resistencia de comprimido favorable que evita la descarga de la dosis en una solución ácida y tiene propiedades de disolución favorables en una solución neutra. Por tanto, la composición farmacéutica de liberación sostenida de la presente invención es eficaz para mantener una disolución prolongada del fármaco farmacológicamente activo contenido en ella desde el duodeno a través del intestino delgado hasta el tracto gastrointestinal inferior.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 1,

[Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 1a.

[Figura 3] La Figura 3 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 1,

[Figura 4] La Figura 4 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 1a.

[Figura 5] La Figura 5 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 2a.

[Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que presenta propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen las formulaciones 1 y 3a.

[Figura 7] La Figura 7 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen las formulaciones 1, 4a, y 5a.

[Figura 8] La Figura 8 es un diagrama que presenta propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen las formulaciones 1, 4a, y 5a.

[Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 2.

[Figura 10] La Figura 10 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 6a.

[Figura 11] La Figura 11 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 2.

[Figura 12] La Figura 12 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 6a.

[Figura 13] La Figura 13 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 7a.

[Figura 14] La Figura 14 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 8a.

[Figura 15] La Figura 15 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 9a.

[Figura 16] La Figura 16 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 9b.

[Figura 17] La Figura 17 es un diagrama que presenta propiedades de disolución en una solución ácida (el procedimiento de pala, medio de análisis de disolución: 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm) para comprimidos que tienen la formulación 9c.

[Figura 18] La Figura 18 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el

procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 9a.

[Figura 19] La Figura 19 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 9b.

[Figura 20] La Figura 20 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra (el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: tampón fosfato, pH 6,8) para comprimidos que tienen la formulación 9c.

[Figura 21] La Figura 21 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida [el procedimiento de pala; medio de análisis de disolución: 1er fluido de análisis de disolución JP (JP1) (900 ml) descrito en la farmacopea japonesa, velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm] para comprimidos que tienen la formulación 10,

[Figura 22] La Figura 22 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución neutra [el procedimiento de pala, 900 ml, 50 rpm; medio de análisis de disolución: el 2º fluido de análisis de disolución JP (JP2) descrito en la farmacopea japonesa] para comprimidos que tienen la formulación 10,

[Figura 23] Figura 23 es un diagrama que presenta las propiedades de disolución en una solución ácida [el procedimiento de pala; medio de análisis de disolución: el 1er fluido de análisis de disolución JP (JP1) (900 ml) descrito en la farmacopea japonesa, velocidad de rotación de la pala: 50 rpm y 200 rpm] para comprimidos que tienen la formulación 11a.

20 **Descripción de las realizaciones**

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, "solución ácida" significa un medio de análisis de disolución ácido utilizado para la evaluación de las propiedades de disolución en el tracto gastrointestinal superior como por ejemplo el estómago. Entre los ejemplos no exhaustivos del medio de análisis de disolución ácido se pueden incluir: el 1er fluido de análisis de disolución JP descrito en la farmacopea japonesa; y 0,1 N ácido clorhídrico, 0,01 N ácido clorhídrico USP y Fluido gástrico simulado sin enzima descrito en la farmacopea de Estados Unidos.

En la presente memoria descriptiva, "solución neutra" significa un medio de análisis de disolución neutro utilizado para la evaluación de las propiedades de disolución del fármaco en el intestino delgado, el intestino grueso, o similares. Entre los ejemplos no exhaustivos del medio de análisis de disolución neutro pueden incluirse medios de análisis de disolución (pH 6,8) como el 2º fluido de análisis de disolución JP y tampón fosfato (pH 6,8) descrito en la farmacopea japonesa; USP Tampón fosfato (pH 6,8) y fluido intestinal simulado sin enzima descrito en la Farmacopea de Estados Unidos; y solución de tampón fosfato (pH 6,8) descrita en la Farmacopea europea.

El medio de análisis de dilución mencionado se prepara a través de los procedimientos descritos en las farmacopeas correspondientes a cada país, o similares. Cuando el medio de análisis de disolución empleado es una solución de tampón, la variación del pH del medio de análisis preferentemente está dentro de $\pm 0,05$ del pH definido para cada medio de disolución.

Entre los ejemplos del procedimiento de pala utilizando un medio de disolución ácido para la evaluación de las propiedades de disolución de la preparación de matriz de liberación sostenida de la presente invención en el tracto gastrointestinal superior se pueden incluir un procedimiento en el que se lleva a cabo un análisis de disolución a través del procedimiento de pala 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). Tal como se ha descrito, cuando el fármaco farmacológicamente activo en la preparación es un fármaco básico, la descarga de la dosis del fármaco constituye un problema ya que la preparación se hunde debido al esfuerzo mecánico derivado de la presencia de alimento en el entorno ácido del tracto gastrointestinal superior que presenta una alta solubilidad en agua, motilidad gastrointestinal, etc. Por tanto, el porcentaje de disolución promedio del fármaco farmacológicamente activo en el medio de análisis de disolución es preferentemente un valor que permite mantener la resistencia de la preparación y la velocidad de disolución para mantenerse dentro de un intervalo predeterminado a velocidades de rotación de 200 rpm y/o 50 rpm en el procedimiento de pala. El porcentaje de disolución promedio del fármaco farmacológicamente activo en el medio de análisis de disolución al cabo de 2 horas es preferentemente 50 % o menos, más preferentemente 40 % o menos, incluso más preferentemente 30 % o menos, a las velocidades de rotación de 200 rpm y/o 50 rpm en el procedimiento de pala. Por otra parte, cuando se somete la preparación al análisis de disolución procedimiento durante 2 horas, la diferencia en el porcentaje de disolución promedio (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de pala - valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de pala) del fármaco farmacológicamente activo en el medio de análisis de disolución es preferentemente 25 % o menos, más preferentemente 20 % o menos, incluso más preferentemente 15 % o menos, más preferentemente aún 10 % o menos, particularmente preferentemente 5 % o menos. Por otra parte, la relación del porcentaje de disolución promedio (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de pala / valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de pala) del fármaco farmacológicamente activo en el medio de análisis de disolución al cabo de 2 horas es preferentemente 2,0 o menos, más preferentemente 1,5 o menos, particularmente preferentemente 1,3 o menos.

Entre los ejemplos del procedimiento de pala utilizando un medio de disolución neutro para la evaluación de las propiedades de disolución de la preparación de matriz de liberación sostenida de la presente invención en la región neutra se puede incluir un procedimiento en el que se lleva a cabo un análisis de disolución a través del procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a $37 \pm 0,5$ °C en tampón fosfato (pH 6,8; 900 ml). El porcentaje de disolución promedio del fármaco farmacológicamente activo en el medio de análisis de disolución es preferentemente una tasa de disolución que excede 85 % en 24 horas desde el inicio del análisis de disolución. Por otra parte, la preparación de liberación sostenida presenta preferentemente un porcentaje de disolución promedio del fármaco farmacológicamente activo de 70 % o menos en 3 horas tras el inicio del análisis de disolución y por encima de 85 % a las 24 horas tras el inicio del análisis de disolución, más preferentemente 50 % o menos en 3 horas tras el inicio del análisis de disolución y por encima de 85 % a las 24 horas tras el inicio del análisis de disolución.

Para el análisis de disolución puede emplearse el Aparato 3 de la USP (procedimiento Bio-Dis) que es un procedimiento de análisis de disolución en condiciones muy parecidas a las del entorno del tracto gastrointestinal humano.

La concentración del fármaco en una solución puede medirse empleando las condiciones (medio de análisis, velocidad de agitación y tiempo de medición) que se muestran en los ejemplos descritos más adelante. En el análisis de disolución, el porcentaje de disolución promedio y tiempo de disolución del fármaco farmacológicamente activo en el medio de análisis de disolución pueden calcularse utilizando un procedimiento UV o similar.

Tal como se emplea en el presente documento, "porcentaje de disolución promedio" se refiere al promedio del porcentaje de los valores de disolución obtenidos a partir de al menos 2, preferentemente 6, más preferentemente 12 muestras de preparación sólidas para cada tipo de preparación sólida.

Por otra parte, las propiedades de disolución del fármaco farmacológicamente activo a partir de la preparación de matriz de liberación sostenida de la presente invención pueden confirmarse aplicando un análisis con animales *in vivo*. Entre los ejemplos de análisis con animales *in vivo* se incluyen evaluación de las propiedades de absorción *in vivo* utilizando perros. En general, una preparación administrada por vía oral pasa supuestamente a través del estómago y el intestino delgado y después permanece durante un largo período de tiempo en el intestino grueso. Por lo tanto, para las preparaciones de liberación sostenida que tienen un tiempo largo de disolución, es muy importante prolongar la liberación del fármaco en el intestino grueso en el que permanece la preparación durante un período de tiempo prolongado. Entre los ejemplos de procedimiento para confirmar las propiedades de absorción del fármaco farmacológicamente activo contenido en la preparación en el intestino grueso pueden incluirse la evaluación de las propiedades de absorción en el intestino grueso canino en la que se administra directamente la preparación al intestino grueso canino. Específicamente, pueden confirmarse las propiedades de absorción en el intestino grueso canino a partir de las concentraciones en sangre medidas tras la administración y evaluarse sobre la base de la biodisponibilidad (BD) relativa y similares de cada comprimido a partir de sus relaciones con las de una solución acuosa administrada por vía oral del fármaco farmacológicamente activo.

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 el 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 ácido fosfórico, un grupo ácido sulfónico, un grupo tetrazoilo, o similar. Asimismo, un fármaco básico significa un fármaco que tiene un átomo de nitrógeno básico tipificado por un grupo amino, un grupo piperidinilo, un grupo piperacinilo, o similar en su molécula. En la presente invención, particularmente, es preferente un grupo básico. El fármaco básico tiene propiedades físico-químicas en las que el grado de solubilidad es inferior en el estado neutro ($7,5 > \text{pH} > 5$) en el intestino delgado o el intestino grueso que en el estado ácido ($\text{pH} \leq 2$).

Tal como se ha descrito, un fármaco básico se refiere a un fármaco que tiene un grado de solubilidad que es inferior en el estado neutro que en el estado ácido. Entre los ejemplos no exhaustivos de la tasa de dicha reducción en el grado de solubilidad en el estado neutro se incluyen 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; e
 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 (el 1er fluido de análisis de disolución JP; pH 1,2, 20 ± 5 °C) y a grado de solubilidad en el intervalo de 0,01 a 3000 mg/ml en la región neutra (el 2º fluido de análisis de disolución JP; pH 6,8, 20 ± 5 °C).

Es más preferente un fármaco básico que tiene un grado de solubilidad en el intervalo de 1 a 500 mg/ml en la región ácida (el 1er fluido de análisis de disolución JP; pH 1,2, 20 ± 5 °C) y un grado de solubilidad en el intervalo de 10 a 500 µg/ml en la región neutra (el 2º fluido de análisis de disolución JP; pH 6,8, 20 ± 5 °C). Por otra parte, el valor absoluto del grado de solubilidad en el fármaco es preferentemente el mínimo grado de solubilidad reducido a 3 mg/ml o menos, más preferentemente 1 mg/ml o menos, incluso más preferentemente 0,5 mg/ml o menos, en el estado neutro (en el intervalo de 7,5 > pH > 5).

Entre los ejemplos específicos del "fármaco farmacológicamente activo" pueden incluirse los agentes anticoagulantes que se muestran a continuación.

El agente anticoagulante es preferentemente un inhibidor del factor X de la coagulación de la sangre activado (FXa). Entre los ejemplos específicos del inhibidor de FXa pueden incluirse 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 35 propuesto: Lista 101; en proceso de investigación y desarrollo. Sitio web internacional de Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd. Company, 11 de febrero de 2004];

(b) Rivaroxaban (5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida) [Véase "WFO Drug Information", Vol. 18, Nº 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; Resumen 3004];

(c) Apixaban (1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-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-tetrahydro-1H pyrazolo[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-dimetilcarbamimidoil)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-dimethylcarbamimidoyl)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, ["XVII Congreso de la 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 ((2R,3R)-2-(3-carbamimidoilbencil)-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) ["26º Encuentro Nacional de la American Chemical Society", Ciudad de Nueva York, NY, EE.UU., 2003];

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

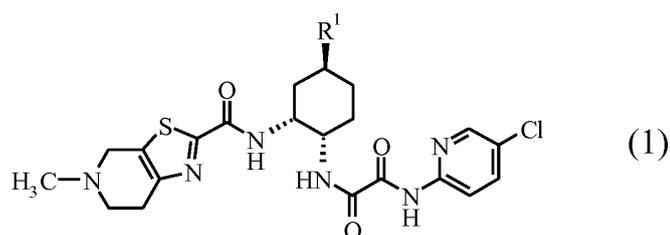
(j) LY517717 (N-[(1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil]-1H-indol-6-carboxamida) [Véase S. Young, "Medicinal Chemistry-12º RSC-SCI Simposio", 7-10 de septiembre de 2003, Cambridge, RU; M. Wiley y col. "228º Encuentro Nacional de la ACS", Filadelfia, 22-26 de agosto de 2004,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

(k) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[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 la patente internacional WO 2004/058715]; y

(l) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[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 de la coagulación de la sangre activado (FXa) que se ha mencionado es más preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) [en adelante, abreviado también como compuesto (1)]:

[Fórmula 1]



en la que R¹ representa un grupo N,N-dimetilcarbamóilo o un grupo [1,3,4]oxadiazol-2-ilo.

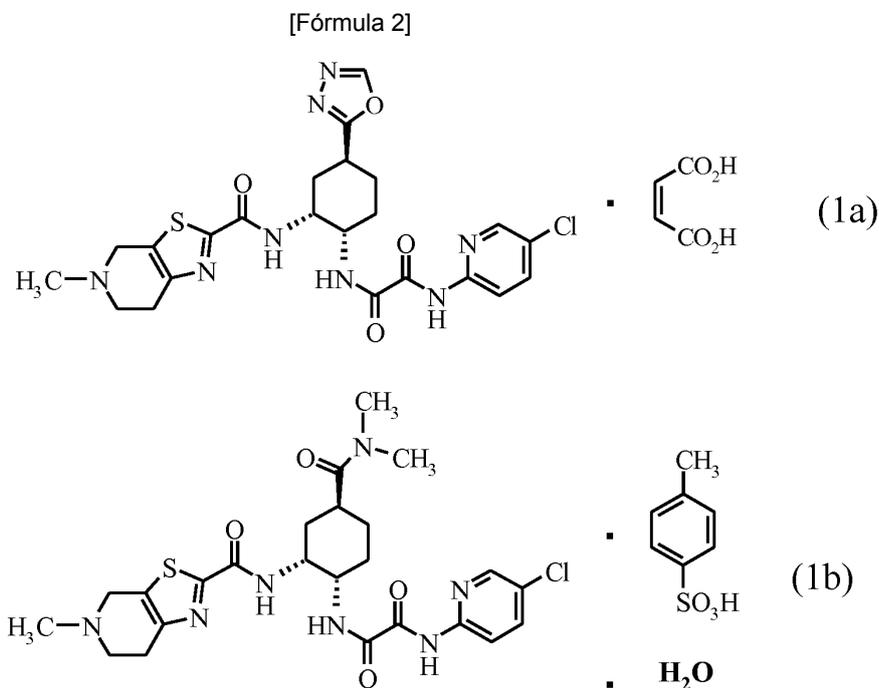
El Compuesto (1) puede ser la forma libre (base libre) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

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

La sal del compuesto representado por la fórmula (1) es preferentemente maleato, clorhidrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, preferentemente particularmente maleato o p-toluenosulfonato.

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

- 10 Monomaleato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida;
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida;
 15 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida;
 Mono-p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida; y
 Mono-p-toluenosulfonato monohidratado de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida.
- 20 Entre estos compuestos preferentes, son preferentes en particular:
 Monomaleato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida (1a); y
 Mono-p-toluenosulfonato monohidratado de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida (1b), representados por la
 25 siguiente fórmula (1a) [en adelante, también abreviado como el compuesto (1a)] y fórmula (1b) [en adelante, también abreviado como el compuesto (1b)], respectivamente:

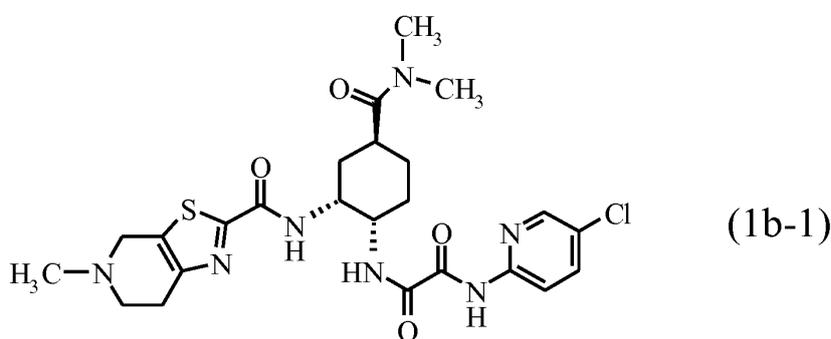
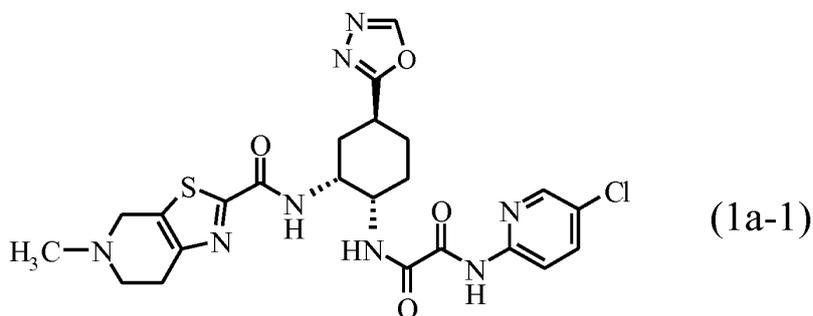


- 30 Estos compuestos (1) pueden producirse a través de un procedimiento descrito en los documentos (WO 2003-000657; WO 2003-000680; WO 2003-016302; y WO 2004-058715) o un procedimiento equivalente a ellos.

- La base libre (forma libre) del compuesto (1) significa la sal (sal de aducto de ácido) y/o el hidrato formado con el compuesto (1) a excepción del "ácido" en la sal de aducto de ácido o el "agua" en el hidrato. Por ejemplo, las bases libres (formas libres) del compuesto (1a) y el compuesto (1b) significan N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}-4-([1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida (1a-1) y N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida (1b-1)
- 35

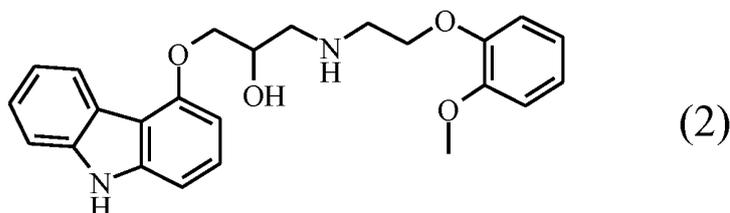
representadas por la siguiente fórmula (1a-1) y fórmula (1b-1), respectivamente:

[Fórmula 3]



- 5 Por otra parte, entre los ejemplos preferentes del fármaco farmacológicamente activo (A) de la presente invención se pueden incluir (\pm)-1-(carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(o-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol (3) (CAS No.: 72956-09-3) representado por la siguiente fórmula (2) [en adelante, también abreviado como compuesto (2)]:

[Fórmula 4]



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

- 10 La "base de polímero dependiente del pH (B)" de la presente invención es acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS).

HPMCAS puede adquirirse de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. as AQOAT (nombre comercial). Las calidades de HPMCAS disponibles son LF, MF, HF, LG, MG, y HG y similares, y el HPMCAS es preferentemente de calidad LF.

- 15 Por otra parte, el tamaño de partícula HPMCAS como base del polímero dependiente del pH (B) de la presente invención es 40 μm o inferior, más preferentemente 20 μm o inferior, incluso más preferentemente 10 μm o inferior, particularmente preferentemente 5 μm o inferior, por lo que respecta a su tamaño de partícula promedio (mediana del tamaño) D_{50} , More específicamente, el tamaño de partícula de HPMCAS D_{50} es de 40 μm o inferior, más preferentemente 20 μm o inferior, incluso más preferentemente 10 μm o inferior, particularmente preferentemente 5 μm o inferior. Por otra parte, el 90 % de la distribución acumulada del tamaño de partícula D_{90} en el que la fracción acumulada de partículas es 90 % es preferentemente 20 μm o inferior, más preferentemente 11 μm o inferior. La cantidad de HPMCAS agregada puede ser de 10 a 95 % en peso de la formulación de la composición farmacéutica y es más preferentemente de 15 a 80 % en peso de la formulación de composición farmacéutica, incluso más preferentemente de 20 a 50 % en peso de la formulación de la composición farmacéutica.

- 25 El "material de polímero de formación de gel hidrófilo (C)" de acuerdo con la presente invención es hidroxipropil celulosa (HPC).

- 5 Puede utilizarse HPC disponible en el comercio. De acuerdo con, por ejemplo, el catálogo de Nippon Soda Co., Ltd., pueden obtenerse dos calidades que difieren en el tamaño de partícula: calidad en polvo regular (tasa de paso a través de un tamiz de malla 40 de 99 %, tamaño de partícula promedio: 350 micrómetros) y calidad en polvo fino (tasa de paso a través de un tamiz de malla 100 de 99 %, tamaño de partícula promedio: 150 micrómetros). La calidad de polvo regular es adecuada para la granulación en húmedo, mientras que la calidad de polvo fino es adecuada para compresión directa o granulación en seco. Las calidades de viscosidad de HPC disponibles [viscosidad valor (mPa·s) a una concentración de HPC de 2 % y 20 °C] para cada tamaño de partícula son SSL (2,0 a 2,9), SL (3,0 a 5,9), L (6,0 a 10), M (150 a 400), y H (1000 a 4000) en orden ascendente de viscosidad.
- 10 Cuando se utiliza HPC como el material de polímero de formación de gel hidrófilo, dicho HPC tiene preferentemente un tamaño de partícula que corresponde a la calidad en polvo fino (tasa de paso a través de un tamiz de malla 100 de 99 %, tamaño de partícula promedio: 150 micrómetros) y tiene una viscosidad que corresponde a la calidad M (150 a 400 mPa·s) o H (1000 a 4000 mPa·s).
- 15 Asimismo, puede utilizarse HPC como aglutinante para revestir la preparación de matriz de la presente invención. Cuando se utiliza HPC como aglutinante, se suele disolver dicho HPC en agua o un disolvente orgánico como por ejemplo un alcohol y utilizarse en solución. En tal caso, el tamaño de partícula que corresponde a la calidad de polvo regular es aceptable para la hidroxipropil celulosa, y su viscosidad es preferentemente aquella que corresponde a las calidades L (6,0 a 10,0), SL (3,0 a 5,9), y SSL (2,0 a 2,9), más preferentemente la calidad SL (3,0 a 5,9).
- El "excipiente (D)" de acuerdo con la presente invención es manitol.
- 20 Además del fármaco farmacológicamente activo (A), la base de polímero dependiente del pH (B), el material de polímero de formación de gel hidrófilo (C) y el excipiente (D), la preparación de matriz de liberación sostenida de la presente invención puede contener además uno o dos o más ácidos orgánicos. El ácido orgánico es eficaz para mejorar las propiedades de disolución de la preparación sólida en el tracto gastrointestinal inferior que es un entorno con poca agua, como por ejemplo el intestino grueso.
- 25 El ácido orgánico de acuerdo con la presente invención es preferentemente ácido fumárico, ácido succínico, ácido algínico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido L-aspártico, ácido malónico, ácido maleico, ácido DL-málico o ácido tartárico, más preferentemente ácido fumárico o ácido algínico, particularmente preferentemente ácido fumárico.
- 30 Además del fármaco farmacológicamente activo (A), la base de polímero dependiente del pH (B), el material de polímero de formación de gel hidrófilo (C) y el excipiente (D), la preparación de matriz de liberación sostenida de la presente invención puede contener además un disgregante, un aglutinante, un agente de fluidización, un lubricante, un agente colorante, un agente de pulido, etc., siempre y cuando no se perjudiquen los efectos de la presente invención.
- 35 Entre los ejemplos de disgregante se incluyen ácido adípico, ácido algínico, almidón gelatinizado, almidón de carboximetilo 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 y dihidrógeno fosfato de calcio.
- 40 Entre los ejemplos del aglutinante se incluyen polvo de jarabe de maltosa, goma arábica, polvo de goma arábica, alginato sódico, éster de alginato de propilen glicol, polvo de gelatina hidrolizada, ácido silícico anhidro ligero de almidón hidrolizado, fructosa, dióxido de silicio hidratado, polvo de agar, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, harina de trigo almidón de trigo, harina de arroz, almidón de arroz, resina de poliacetato de vinilo, ftalato de acetato de celulosa, sulfosuccinato de dióxido de silicio 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, glicerina concentrada, almidón de patata, almidón de hidroxipropilo, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, pululano, poli alcohol vinílico (producto completamente saponificado), poli alcohol vinílico (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio.
- 45 Entre los ejemplos de agente de fluidización se pueden incluir dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, 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.
- 50 Entre los ejemplos del lubricante se 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, 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, estearil-fumarato de sodio, cera de abeja, aluminato de metasilicato de magnesio, laurato de sodio y sulfato de magnesio.
- 55

Entre los ejemplos del agente colorante se 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° 1, azul alimentario N° 2, rojo alimentario N° 2, rojo alimentario N° 3, rojo alimentario N° 102, amarillo alimentario N° 4 y amarillo alimentario N° 5.

5 Entre los ejemplos del agente de pulido incluyen cera de carnauba, aceite endurecido, una resina de poliacetato de vinilo, 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, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abeja, monoestearato de glicerina y colofonia.

10 No se impone ninguna limitación en particular en cuanto a la forma de dosificación de la preparación de matriz de liberación sostenida de la presente invención, siempre y cuando la preparación sólida de la misma pueda administrarse por vía oral al sujeto. Sin embargo, son preferentes un comprimido o un granulado, siendo más preferente un granulado.

A continuación, se describirá otra realización de la presente invención.

15 La preparación de liberación sostenida de la presente invención es una preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1 obtenida por mezclado de (A) un fármaco farmacológicamente activo, (B) acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) que tiene un tamaño de partícula promedio D_{50} de 40 μm o inferior, preferentemente 20 μm o inferior, (C) hidroxipropil celulosa (HPC), y (D) manitol seguido de moldeo.

20 La preparación de la presente invención se caracteriza porque se obtiene por mezclado de los componentes (A), (B), (C), y (D) seguido de moldeo. La presente invención no abarca, por ejemplo, una preparación obtenida por mezclado de los componentes (A), (C), y (D) seguido de moldeo, en la que se proporciona un revestimiento a la preparación que contiene el componente (B). Sin embargo, la presente invención abarca, por ejemplo, una preparación obtenida por mezclado de los componentes (A), (B), (C), y (D) seguido de moldeo, en la que se proporciona un revestimiento a la preparación que contiene el componente (B).

25 Entre los ejemplos de "fármaco farmacológicamente activo" utilizado como componente (A) en la preparación de la presente invención pueden incluirse los compuestos que se han descrito. Asimismo, el "fármaco farmacológicamente activo" puede ser un profármaco que puede convertirse en el fármaco farmacológicamente activo *in vivo*. El contenido del componente (A) en la preparación de la presente invención es preferentemente de 0,1 a 60 % en peso, más preferentemente de 1 a 50 % en peso, incluso más preferentemente 2 a 35 % en peso, particularmente preferentemente de 3 a 25 % en peso.

30 Entre los ejemplos del "acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS)" utilizado como componente (B) en la preparación de la presente invención se pueden incluir las sustancias descritas. La calidad de HPMCAS es preferentemente HF, MF, o LF, más preferentemente LF.

35 Por otra parte, HPMCAS utilizada como el componente (B) en la preparación de la presente invención tiene un tamaño de partícula promedio (D_{50}) de 40 μm o inferior, preferentemente 20 μm o inferior, más preferentemente 10 μm o inferior, más preferentemente 5 μm o inferior. Por otra parte, el 90 % de distribución acumulativa del tamaño de partícula D_{90} en el que la fracción acumulativa de las partículas es 90 % es preferentemente 20 μm o inferior, más preferentemente 11 μm o inferior. HPMCAS preferentemente tiene tamaños de partícula D_{50} de 10 μm o inferior y D_{90} de 20 μm o inferior, más preferentemente D_{50} de 5 μm o inferior y D_{90} de 11 μm o inferior.

40 En la presente memoria descriptiva, el término " D_{50} " se refiere al tamaño de partícula que corresponde a la mediana del valor de una curva de distribución acumulativa determinada mediante el uso de un medidor de tipo difracción por láser HELOS (Japan Laser Corp.), es decir una mediana del tamaño. Asimismo, en la presente memoria descriptiva, el término " D_{90} " se refiere a un tamaño de partícula que corresponde al 90 % de la curva de distribución acumulativa determinada mediante el uso de HELOS. Por ejemplo, D_{90} de 20 μm significa que el 90 % de los polvos medidos tiene un tamaño de partícula de 20 μm o inferior y el 10 % restante tiene un tamaño de partícula superior a 20 μm .

45 El contenido del componente (B) en la preparación de la presente invención es preferentemente de 10 a 95 % en peso, más preferentemente de 15 a 80 % en peso, incluso más preferentemente de 20 a 50 % en peso, particularmente preferentemente de 25 a 45 % en peso.

50 Cuando se utiliza HPC como componente (C), se utiliza una calidad de polvo fino (tasa de paso a través de un tamiz de malla 100 de 99 %) y de calidad M (viscosidad: 150 a 400 mPa·s) o H (viscosidad: 1000 a 4000 mPa·s).

El contenido del componente (C) en la preparación de la presente invención es preferentemente de 3 a 50 % en peso, más preferentemente de 4 a 40 % en peso, incluso más preferentemente de 5 a 35 % en peso.

Por otra parte, en la preparación de la presente invención, se utiliza HPC como componente (C) y también se utiliza como aglutinante. En este caso, HPC es de calidad de polvo regular y es de calidad SL (3,0 a 5,9 mPa·s).

Además de los componentes (A) a (D), la preparación de la presente invención puede contener además un ácido orgánico.

El ácido orgánico es preferentemente ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido L-aspártico, ácido malónico, ácido maleico, ácido DL-málico o ácido tartárico, más preferentemente ácido fumárico o ácido algínico, particularmente preferentemente ácido fumárico.

Cuando la preparación de la presente invención contiene un ácido orgánico, el contenido del ácido orgánico en la preparación es preferentemente de 10 a 40 % en peso.

La preparación de la presente invención puede contener además el disgregante, el aglutinante, el agente de fluidización, el lubricante, el agente colorante, el agente de pulido, etc., siempre y cuando no se perjudiquen los efectos de la presente invención.

La preparación de la presente invención se produce mezclando los componentes (A) a (D) seguido de moldeo. Alternativamente, la preparación de la presente invención se produce por granulación de una mezcla de los componentes (A) a (D) seguido de moldeo. El mezclado, granulación y moldeo pueden realizarse aplicando procedimientos perfectamente conocidos dentro de la técnica. Cuando el moldeo es moldeo por compresión, la presión de compresión es preferentemente de 6 a 15 kN. La preparación de la presente invención se puede revestir. La preparación revestida de la presente invención puede producirse por pulverización de una solución de revestimiento sobre los comprimidos moldeados. El revestimiento puede realizarse aplicando procedimientos perfectamente conocidos en la técnica. Cuando la preparación de la presente invención contiene aditivos adicionales, dichos aditivos pueden agregarse en cualquiera de las etapas de mezclado, granulación, compresión y revestimiento.

No se impone ninguna limitación en particular en cuanto a la forma de la preparación de la presente invención. Sin embargo, son preferentes una forma de lente, disco, redonda, ovalada, almendra, lágrima o poligonal (triángulo o rombo).

La composición que contiene los componentes (A) a (D) de la presente invención tiene una resistencia de comprimido favorable que previene la descarga de la dosis en una solución ácida y tiene propiedades favorables de disolución en una solución neutra. Por tanto, la composición de la presente invención es eficaz para mantener la disolución prolongada del "fármaco farmacológicamente activo" contenido en ella como componente (A) desde el duodeno a través del intestino delgado al tracto gastrointestinal inferior.

Ejemplos

A continuación, se describe la presente invención con mayor detalle haciendo referencia a Ejemplos. Sin embargo, no se pretende que la presente invención quede limitada con ellos en absoluto.

Las abreviaturas que se utilizan en los ejemplos son las siguientes:

HPC-M fino: hidroxipropil celulosa calidad M calidad de polvo fino (99 % partículas que pasan a través de un tamiz de malla 100) (fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.)

HPC-SL regular: hidroxipropil celulosa calidad SL calidad polvo regular (99 % partículas que pasan a través de un tamiz de malla 40 (fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.)

HPC-H fino: hidroxipropil celulosa calidad H calidad polvo fino (99 % partículas que pasan a través de un tamiz de malla 100) (fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.)

HPMCAS-LF: acetato succinato de hidroxipropil celulosa calidad LF (D_{50} : 5 μm , D_{90} : 11 μm) (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

HPMCAS-LG: acetato succinato de hidroxipropil celulosa calidad LG (D_{50} : 49 μm , D_{90} : 100 μm) (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

Se midieron D_{50} y D_{90} a una presión de dispersión de 3 bares en un intervalo de medida de R4 utilizando un medidor de la distribución del tamaño de partícula de tipo difracción HELOS&RODOS (Japan Laser Corp.).

Se llevaron análisis sobre las propiedades de disolución en solución ácida o neutra del siguiente modo:

(Análisis de disolución en solución ácida)

Se llevó a cabo el análisis de disolución a través del procedimiento de pala a velocidades de rotación de 50 rpm y 200 rpm a $37 \pm 0,5$ °C en 0,01 N ácido clorhídrico (900 ml), y se calculó el porcentaje de disolución promedio dependiente del tiempo del fármaco en el medio de disolución. Se calcularon el porcentaje de disolución promedio a cada velocidad de rotación, la diferencia en el porcentaje de disolución promedio del fármaco (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de pala - valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de pala: $D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$) y la relación del porcentaje de disolución promedio ratio (valor a la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de pala / valor a la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de pala: $D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$) derivado del análisis de disolución durante 2 horas.

(Análisis de disolución en solución neutra)

Se llevó a cabo el análisis de disolución a través del procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a $37 \pm 0,5$ °C en tampón fosfato (pH 6,8, 900 ml) y se calculó el porcentaje de disolución promedio dependiente del tiempo de un fármaco en el medio de disolución.

5 **(Ejemplo 1)**

Se produjeron comprimidos con las formulaciones 1 y 1a que se muestran en la Tabla 1 mezclando cada componente utilizando un mortero seguido de procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en una solución ácida o neutra. En la Tabla 2 y las Figuras 1 y 2 se muestran los resultados obtenidos desde la solución ácida. En las Figuras 3 y 4 se muestran los resultados obtenidos de la solución neutra.

10

[Tabla 1]

	Contenido (mg)	
	Formulación 1	Formulación 1a
Compuesto (1a)	36,4	36,4
HPC-M fino	60,0	60,0
HPC-SL regular	12,0	12,0
HPMCAS-LF	120,0	-
Manitol	59,6	179,6
Estearil fumarato sódico	12,0	12,0
Total	300,0	300,0

[Tabla 2]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene las formulaciones 1 y 1a		
	Formulación 1	Formulación 1a
$D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$	3,6 %	30,6 %
$D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$	1,2	1,4

<Resultados del análisis>

15

Tal como se puede apreciar de las Figuras 3 y 4, ambos comprimidos de las formulaciones 1 y 1a presentaron propiedades de disolución prolongada en la solución neutra. Por otra parte, se demostró que los comprimidos de la formulación 1a se vieron influidos en gran medida por la velocidad de rotación de la pala en la solución ácida, mientras que los comprimidos de la formulación 1 apenas se vieron influidos por la velocidad de rotación de la pala incluso en la solución ácida.

(Ejemplo 2)

20

Se produjeron los comprimidos con las formulaciones 1 y 2a presentados en la Tabla 3 mezclando cada uno de los componentes utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en una solución ácida. En la Tabla 4 y en las Figuras 1 y 5, se muestran los resultados.

[Tabla 3]

	Contenido (mg)	
	Formulación 1	Formulación 2a
Compuesto (1a)	36,4	36,4
HPC-M fino	60,0	60,0
HPC-SL regular	12,0	12,0
HPMCAS-LF	120,0	-
HPMCAS-LG	-	120,0
Manitol	59,6	59,6
Estearil fumarato sódico	12,0	12,0
Total	300,0	300,0

[Tabla 4]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene las formulaciones 1 y 2a		
	Formulación 1	Formulación 2a
$D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$ (%)	4,3	15,0
$D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$	1,2	1,6

<Resultados del análisis>

- 5 Los comprimidos de formulación 1 en los que se utilizó HPMCAS, que tiene un tamaño de partículas pequeño, se vieron menos influidos por la velocidad de rotación de la pala en la solución ácida, que los comprimidos de formulación 2a en los que se utilizó HPMCAS que tiene un tamaño de partículas grande. Por lo tanto, HPMCAS que tiene un tamaño de partícula pequeño fue eficaz para mantener la resistencia de comprimido.

(Ejemplo 3)

- 10 Se produjeron comprimidos con las formulaciones 1 y 3a presentadas en la Tabla 5 mezclando cada uno de los componentes utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en una solución neutra, un análisis de disolución utilizando un Aparato 3 de la USP y una evaluación de las propiedades de absorción *in vivo* utilizando perros. En la Figura 6, se muestran los resultados del análisis de disolución en la solución neutra.

[Tabla 5]

	Contenido (mg)	
	Formulación 1	Formulación 3a
Compuesto (1a)	36,4	36,4
HPC-M fino	60,0	60,0
HPC-SL regular	12,0	12,0
HPMCAS-LF	120,0	120,0
Manitol	59,6	-
Celulosa microcristalina ^{a)}	-	59,6
Estearil fumarato sódico	12,0	12,0
Total	300,0	300,0
a) calidad PH101		

15

<Resultados del análisis>

- 20 Tal como se muestra en la Figura 6, los comprimidos obtenidos utilizando manitol o celulosa cristalina presentaron disolución del fármaco prolongada en la solución neutra. Por otra parte, el análisis de disolución utilizando el Aparato 3 de la USP demostró que los comprimidos de formulación 1 en los que se utilizó manitol presentaron una disolución del fármaco prolongada, mientras que los comprimidos de formulación 3a en los que se utilizó celulosa cristalina tendieron a tener una velocidad de disolución lenta de menos del 100 %. Por otra parte, los comprimidos de formulación 1 en los que se utilizó manitol fueron eficaces en cuanto a la mejora de la biodisponibilidad (BD) en la evaluación de las propiedades de absorción *in vivo* utilizando perros.

(Ejemplo 4)

- 25 Se produjeron comprimidos con las formulaciones 1, 4a, y 5a que se muestran en la Tabla 6 por mezclado de cada uno de los componentes utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en una solución ácida o neutra. En la Tabla 7 y la Figura 7, se muestran los resultados obtenidos de la solución ácida. En la Figura 8 se muestran los resultados obtenidos de la solución neutra.

[Tabla 6]

	Contenido (mg)		
	Formulación 1	Formulación 4a	Formulación 5a
Compuesto (1a)	36,4	36,4	36,4
HPC-M fino	60,0	60,0	60,0
HPC-SL regular	12,0	12,0	12,0
HPMCAS-LF	120,0	-	-
Copolímero de ácido metacrílico ^{a)}	-	120,0	-
Carboximetilcelulosa	-	-	120,0
Manitol	59,6	59,6	59,6
Estearil fumarato sódico	12,0	12,0	12,0
Total	300,0	300,0	300,0
a) calidad L100-55			

[Tabla 7]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene las formulaciones 1 y 4a y 5a			
	Formulación 1	Formulación 4a	Formulación 5a
$D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$ (%)	3,6	3,9	7,7
$D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$	1,2	1,2	1,3

<Resultados del análisis>

- 5 Se confirmó que los comprimidos de estas formulaciones apenas se vieron influidos por la velocidad de rotación de la pala en la solución ácida. Por otra parte, todos los comprimidos de estas formulaciones presentaron propiedades de disolución prolongada en la solución neutra.

(Ejemplo 5) - Referencia

- 10 Se prepararon comprimidos con las formulaciones 2 y 6a presentadas en la Tabla 8 mezclando cada uno de los componentes con el uso de un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en una solución ácida o neutra. En las Figuras 9 y 19 se muestran los resultados obtenidos de la solución ácida. En las Figuras 11 y 12 se muestran los resultados obtenidos de la solución neutra.

[Tabla 8]

	Contenido (mg)	
	Formulación 2	Formulación 6a
Compuesto (1b)	80,8	80,8
HPC-M fino	20,0	20,0
Ácido fumárico ^{a)}	120,0	120,0
HPMCAS-LF	120,0	-
Lactosa ^{b)}	51,2	171,2
Estearil fumarato sódico	8,0	8,0
Total	400,0	400,0
a) calidad 100 M; b) calidad 200 M		

<Resultados del análisis>

- 15 Los comprimidos de formulación 2 en los que se utilizó HPMCAS-LF apenas se vieron influidos por la velocidad de rotación de la pala en la solución ácida y presentaron propiedades de disolución prolongada en la solución neutra. Por otra parte, tal como se muestra en las Figuras 10 y 12, los comprimidos de formulación 6a en los que no se utilizó HPMCAS-LF se disolvieron rápidamente en las soluciones ácida y neutra, no presentando ningún efecto de liberación sostenida.

(Ejemplo 6) - Referencia

Se produjeron comprimidos con las formulaciones 2, 7a, y 7b presentadas en la Tabla 9 por mezclado de cada uno de los componentes utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en una solución ácida. En la Tabla 10 y las Figuras 9, 13, y 14, se muestran los resultados.

5

[Tabla 9]

	Contenido (mg)		
	Formulación 2	Formulación 7a	Formulación 8a
Compuesto (1b)	80,8	80,8	80,8
HPC-M fino	20,0	20,0	20,0
Ácido fumárico ^{a)}	120,0	120,0	120,0
HPMCAS-LF	120,0	-	-
Copolímero de ácido metacrílico ^{b)}	-	120,0	-
Carboximetiletil celulosa	-	-	120,0
Lactosa ^{c)}	51,2	51,2	51,2
Estearil fumarato sódico	8,0	8,0	8,0
Total	400,0	400,0	400,0
a) calidad 100M; b) calidad L100-55; c) calidad 200M			

[Tabla 10]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene las formulaciones 2, 7a y 8a			
	Formulación 2	Formulación 7a	Formulación 8a
$D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$ (%)	3,6	18,1	-2,0
$D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$	1,2	1,6	1,0

<Resultados del análisis>

10 Tal como se muestra en la Figura 13, la velocidad de disolución de los comprimidos de formulación 7a se vio más influida por la velocidad de rotación de la pala que los comprimidos de formulación 2. Por otra parte, tal como se muestra en la Figura 14, los comprimidos de formulación 8a se disolvieron más rápidamente que los comprimidos de las formulaciones 2 y 7a y 80 % o más se disolvieron en 30 minutos, lo cual demuestra que no hubo ningún efecto de liberación sostenida.

(Ejemplo 7)

15 Se agregaron los ingredientes de las formulaciones 9a, 9b, y 9c presentadas en la Tabla 11, a excepción de HPC-SL regular y estearil fumarato sódico a un granulador de lecho fluidizado y se mezclaron. Se disolvió HPC-SL regular en agua y se pulverizó la solución aglutinante obtenida sobre el granulado húmedo. Se secaron los gránulos obtenidos y a continuación, se agregó estearil fumarato sódico a los gránulos granulados de esta forma y se mezclaron utilizando una mezcladora en forma V para producir gránulos que fueron comprimidos en comprimidos. Se comprimieron los gránulos (troquel: 10 $\mu\text{m}\phi$) utilizando una máquina para formar comprimidos rotatoria para producir comprimidos planos. Se pulverizó una dispersión acuosa de una base de revestimiento compuesta de hypromellose 2910, talco, óxido de titanio, polietilén glicol sobre los comprimidos planos utilizando una revestidora de bandeja para producir comprimidos revestidos con película. Se sometieron a análisis de disolución en solución ácida y neutra los comprimidos obtenidos. En la Tabla 12 y las Figuras 15, 16 y 17 se muestran los resultados obtenidos de la solución ácida y en las Figuras 18, 19, y 20, se muestran los resultados obtenidos de la solución neutra.

25

[Tabla 11]

	Contenido (mg)		
	Formulación 9a	Formulación 9b	Formulación 9c
Compuesto (1a)	36,4	36,4	36,4
HPC-M fino	15,0	-	-
HPC-H fino	-	60,0	60,0

(continuación)

	Contenido (mg)		
	Formulación 9a	Formulación 9b	Formulación 9c
HPC-SL regular	12,0	12,0	8,0
HPMCAS-LF	120,0	120,0	90,0
Manitol	104,6	59,6	-
Povidona	-	-	93,6
Estearil fumarato sódico	12,0	12,0	12,0
Total	300,0	300,0	300,0

[Tabla 12]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene las formulaciones 9a a 9c			
	Formulación 9a	Formulación 9b	Formulación 9c
$D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$ (%)	22,1	10,4	7,6
$D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$	1,5	1,5	1,3

5 <Resultados del análisis>

Tal como se muestra en la Tabla 12 y Figura 15 en cuanto al comportamiento de disolución en solución ácida, los comprimidos de formulación 9a presentaron una mayor diferencia en la velocidad de disolución en la solución ácida que los comprimidos de las formulaciones 9b y 9c. Tal como se muestra en la Figura 18, en cuanto a los comportamientos de disolución en la solución neutra, los comprimidos de formulación 9a presentaron casi el 100 % de disolución en aproximadamente 8 horas, lo cual fue más rápido que en el caso de los comprimidos de las formulaciones 9b (Figura 19) y 9c (Figura 20).

Por otra parte, todas las preparaciones de las formulaciones 9a a 9c presentaron una C_{max} más bajo y mayor a través de la concentración (concentración al cabo de 24 horas) que las de una solución acuosa administrada con la misma cantidad de fármaco en un ensayo clínico, utilizando seres humanos sanos, lo cual demuestra que estas preparaciones tienen las propiedades deseadas para preparaciones de liberación sostenida.

(Ejemplo 8)

Se produjeron comprimidos con la formulación 10 que se muestra en la Tabla 13 por mezclado de cada uno de los componentes utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron al análisis de disolución en solución ácida y neutra. En la Tabla 14 y la Figura 21 se muestran los resultados obtenidos de la solución ácida. En la Figura 22, se muestran los resultados obtenidos de la solución neutra.

[Tabla 13]

	Contenido (mg)
	Formulación 10
Compuesto (2)	5,0
HPC-M fino	50,0
HPMCAS-LF	50,0
Manitol	50,0
Total	155,0

[Tabla 14]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en un medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene la formulación 10	
	Formulación 10
$D_{2h,200rpm} - D_{2h,50rpm}$ (%)	5,8
$D_{2h,200rpm} / D_{2h,50rpm}$	1,4

<Resultados del análisis>

- 5 Tal como se muestran en la Tabla 14 y la Figura 21, los comprimidos de formulación 10 apenas se vieron influidos por la velocidad de rotación en la solución ácida. Por otra parte, tal como se muestra en la Figura 22, se demostró que los comprimidos de la formulación 10 presentaron propiedades de disolución favorables en la solución neutra. Por otra parte, la biodisponibilidad (BD) de los comprimidos de la formulación 10 en perros presentó un rendimiento de hasta 1,42 veces más que el de la preparación de liberación sostenida existente (Coreg CR) que contenía el compuesto (2) y el cambio en la concentración en plasma del fármaco presentó valores prolongados preferentes para las preparaciones de liberación sostenida.

(Ejemplo 9) – Referencia

- 10 Se produjeron los comprimidos que tienen la formulación 11a presentada en la Tabla 15 mezclando cada componente utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa y se sometieron a análisis de disolución en una solución ácida. En la Tabla 16 y Figura 23, se muestran los resultados

[Tabla 15]

	Contenido (mg)	
	Formulación 11a	Formulación 11b
Teofilina	8,0	36,4
HPC-H fino	60,0	60,0
HPC-SL regular	9,0	7,5
HPMCAS-LF	90,0	90,0
Povidona	93,6	93,6
Total	260,6	287,5

[Tabla 16]

Influencia de la velocidad de rotación de la pala en un medio de análisis ácido sobre los comprimidos que tiene la formulación 11a	
	Formulación 11a
D _{2h,200rpm} -D _{2h,50rpm} (%)	1,1
D _{2h,200rpm} /D _{2h,50rpm}	1,0

- 15 <Resultados del análisis>

Se demostró que los comprimidos de formulación 11a apenas se vieron influidos por la rotación durante la disolución en la solución ácida.

(Ejemplo de preparación) - Referencia

- 20 Se producen comprimidos que tienen las formulaciones 11b, 12a, y 12b presentadas en la Tabla 17 por mezclado de cada uno de los componentes utilizando un mortero seguido del procedimiento de compresión directa.

[Tabla 17]

	Contenido (mg)		
	Formulación 11b	Formulación 12a	Formulación 12b
Teofilina	36,4	-	-
Probolol	-	8,0	36,4
HPC-H fino	60,0	60,0	60,0
HPC-SL regular	7,5	8,9	8,9
HPMCAS-LF	90,0	90,0	90,0
Povidona	93,6	93,6	93,6
Total	287,5	260,5	288,9

Susceptibilidad de aplicación industrial

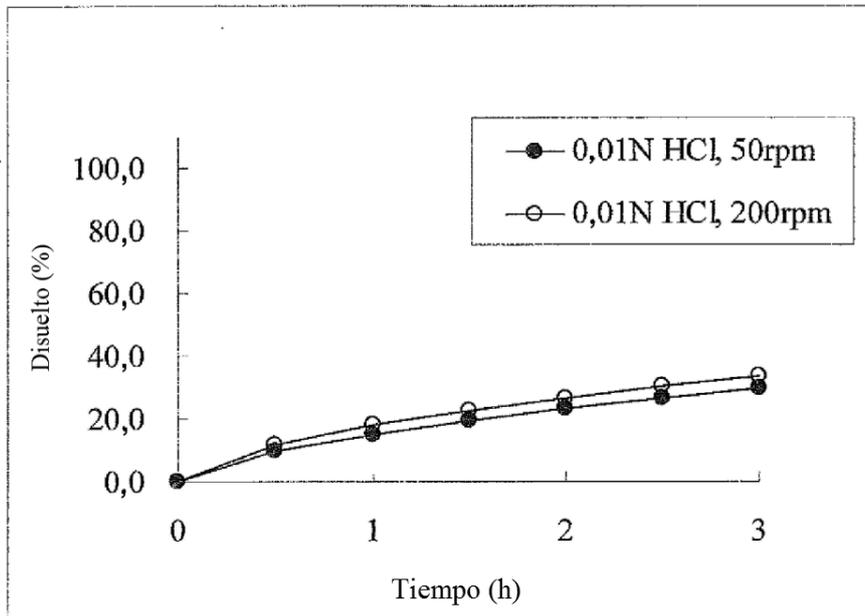
La presente invención puede utilizarse en la producción de una preparación de matriz de liberación sostenida que contiene un fármaco farmacológicamente activo, por ejemplo, compuesto (1) o una sal del mismo, o un hidrato del mismo.

25

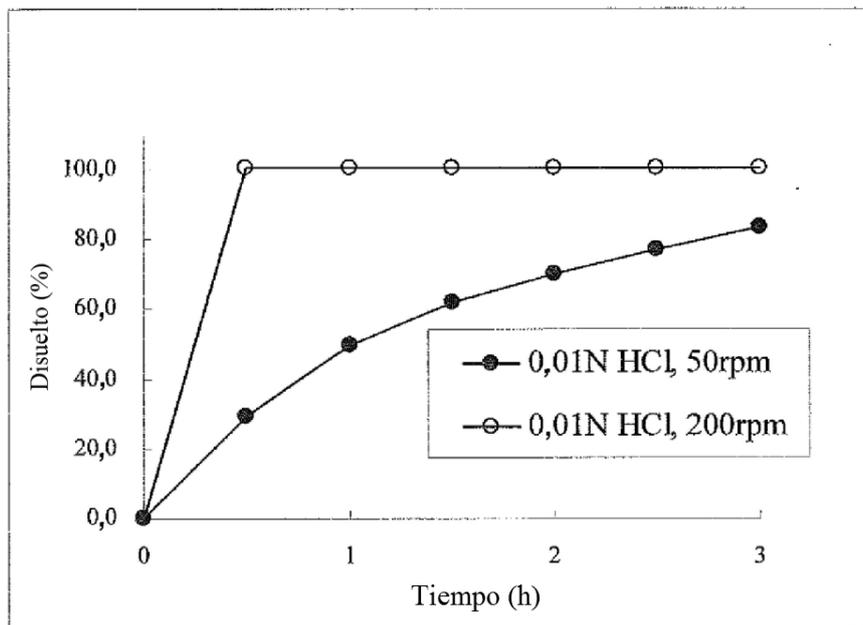
REIVINDICACIONES

1. Una preparación de liberación sostenida obtenida por mezclado de
 - (A) un fármaco farmacológicamente activo,
 - (B) acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa que tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 40 μm o inferior,
 - 5 (C) (i) hidroxipropil celulosa que tiene una tasa de paso a través de un tamiz de malla 100 de 99 % y que tiene una viscosidad de 150 a 400 mPa·s o de 1000 a 4000 mPa·s, y (ii) hidroxipropil celulosa que tiene una tasa de paso a través de un tamiz de malla 40 de 99 % y que tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s como un aglutinante, cuando se mide a una concentración de hidroxipropil celulosa de 2 % y una temperatura de 20 °C, y
 - (D) manitol,
- 10 seguido de moldeo.
2. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el componente (B) tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 20 μm o inferior.
3. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (B) tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 10 μm o inferior.
- 15 4. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (B) tiene una mediana de tamaño (D_{50}) de 10 μm o inferior y D_{90} de 20 μm o inferior.
5. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del componente (B) en la preparación es de 15 a 80 % en peso.
- 20 6. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del componente (B) en la preparación es de 20 a 50 % en peso.
7. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del componente (B) en la preparación es de 25 a 45 % en peso.
8. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el contenido del componente (A) en la preparación es de 2 a 35 % en peso.
- 25 9. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el contenido del componente (C) en la preparación es de 5 a 35 % en peso.
10. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene además un ácido orgánico.
- 30 11. La preparación de acuerdo con la reivindicación 10 en la que el ácido orgánico es ácido fumárico o ácido algínico.
12. La preparación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el ácido orgánico es ácido fumárico.
13. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el componente (A) es un fármaco básico.
- 35 14. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el componente (A) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (\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-tetrahidrotiazol[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-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-[[1,3,4]oxadiazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.
- 40 15. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la forma de dosificación de la preparación es un comprimido.

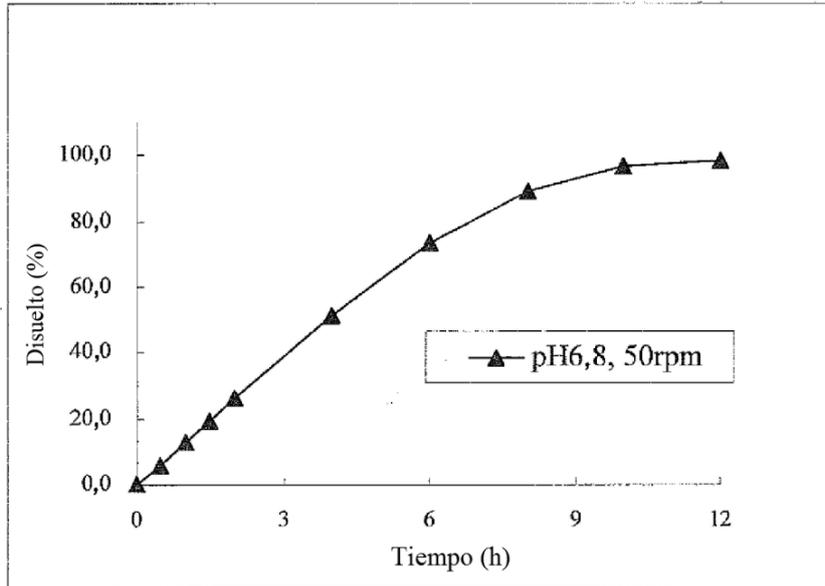
[Figura 1]



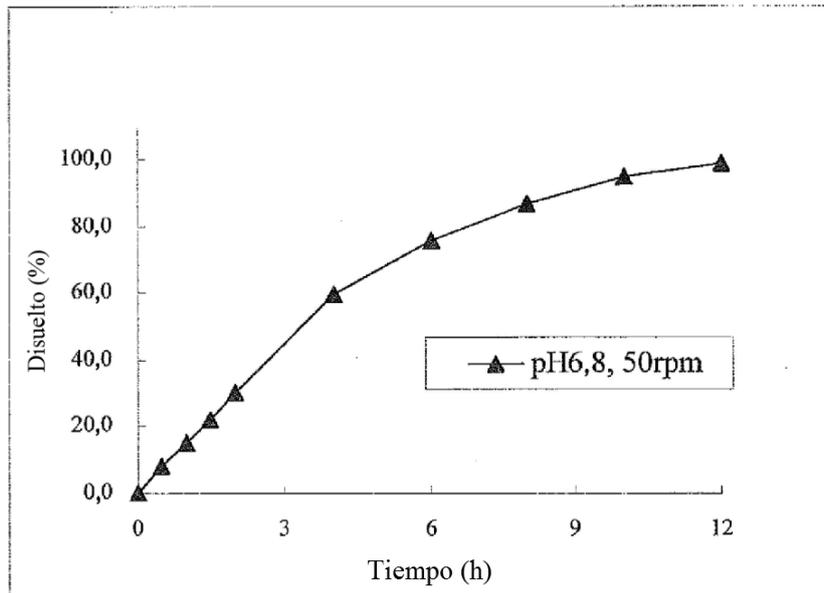
[Figura 2]



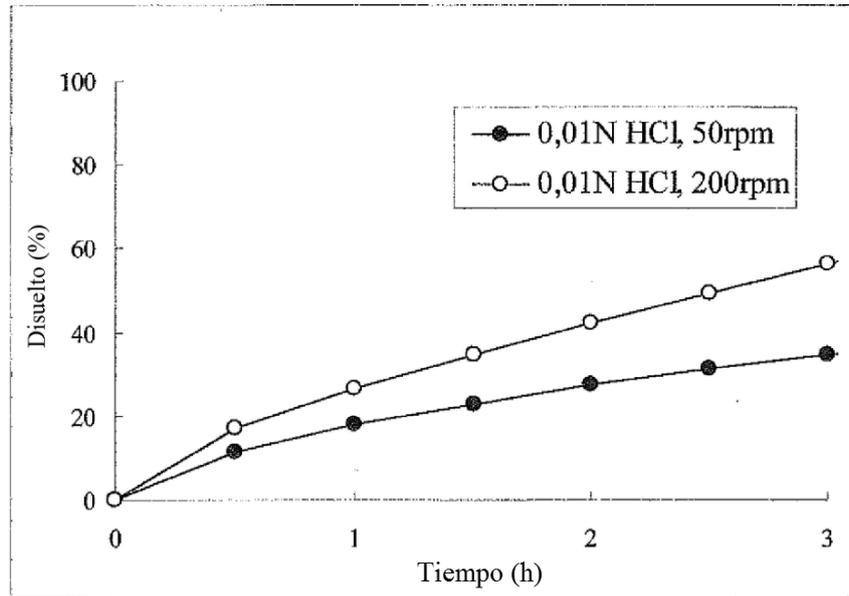
[Figura 3]



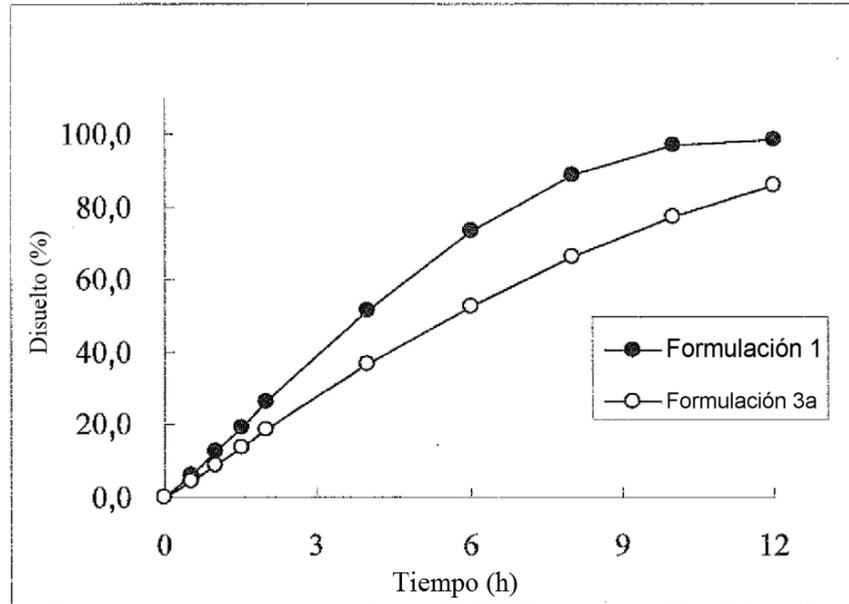
[Figura 4]



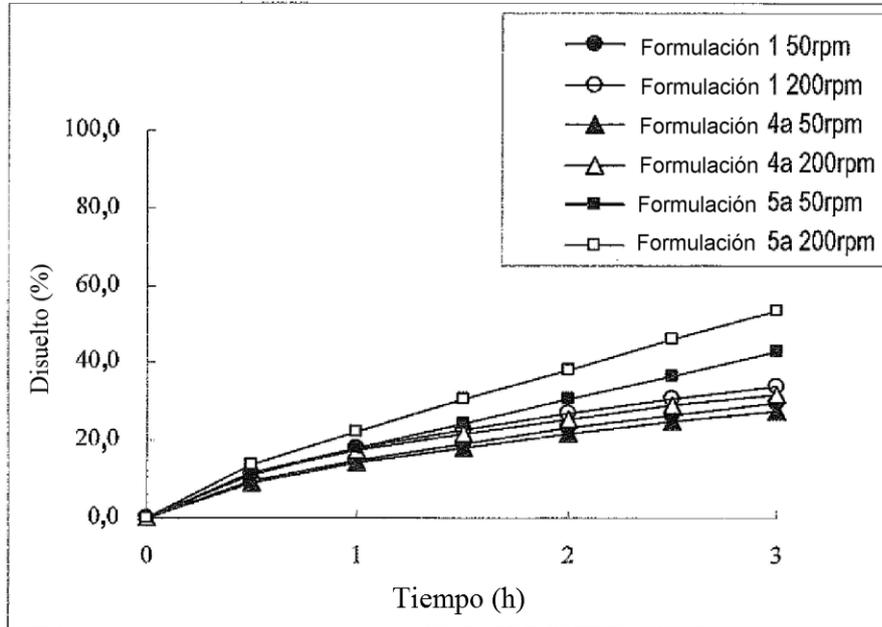
[Figura 5]



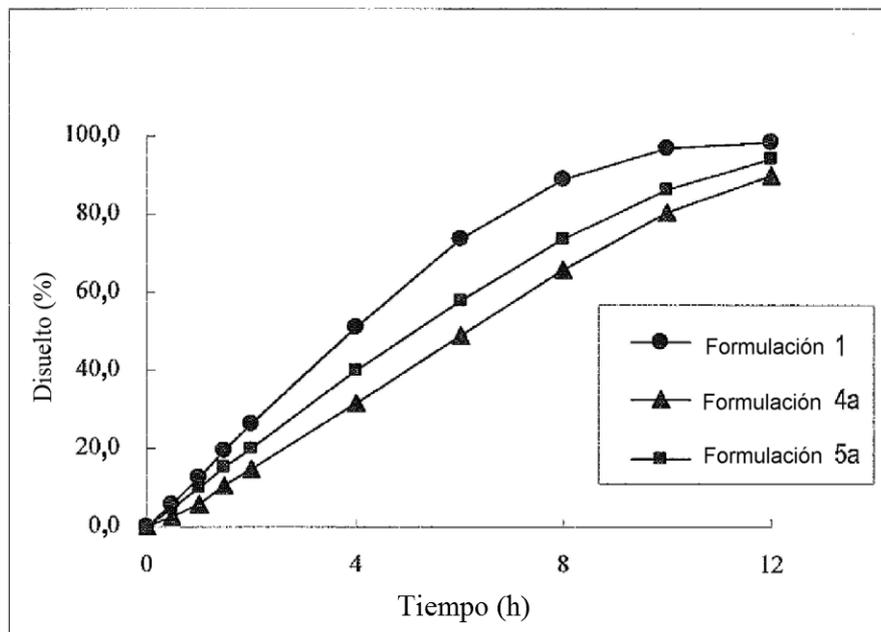
[Figura 6]



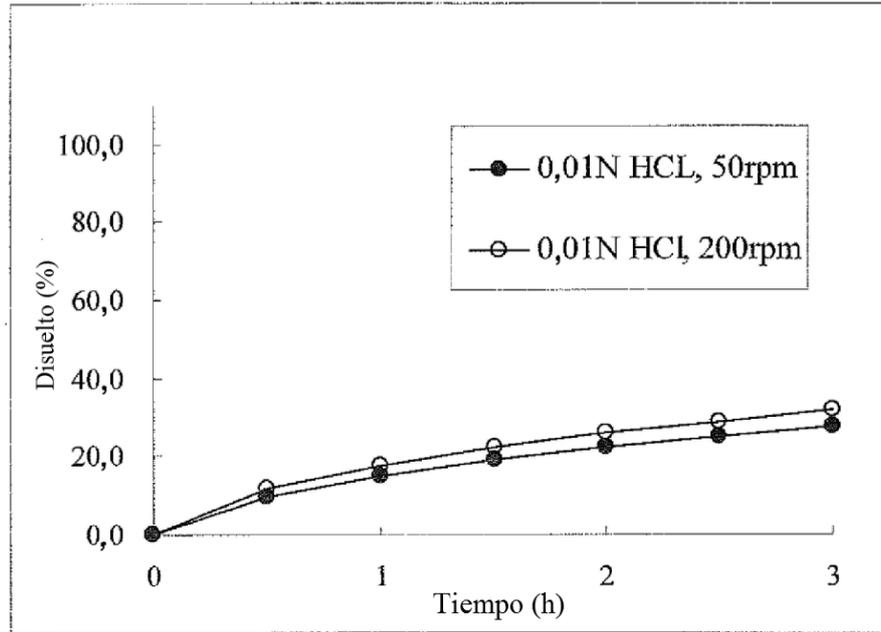
[Figura 7]



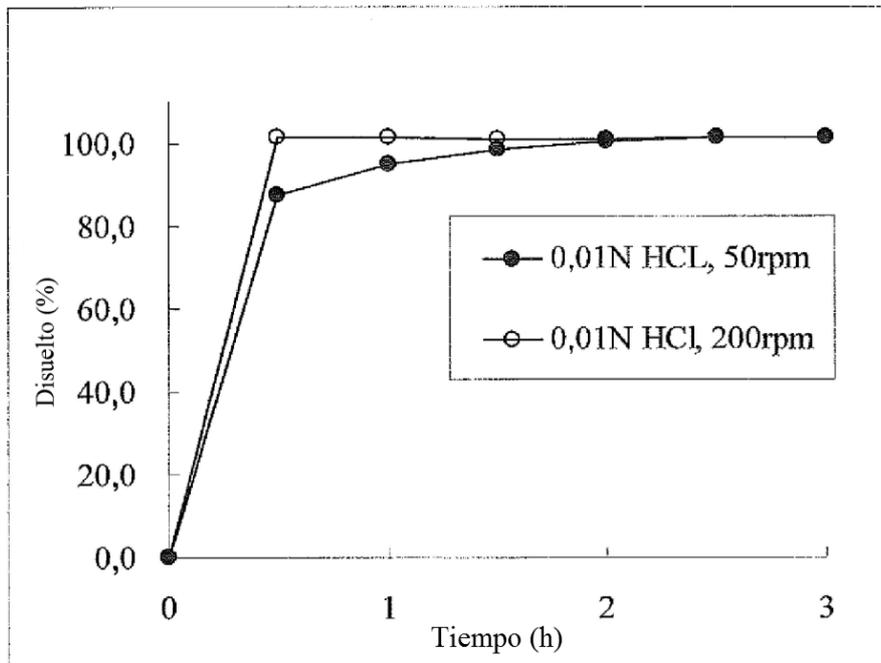
[Figura 8]



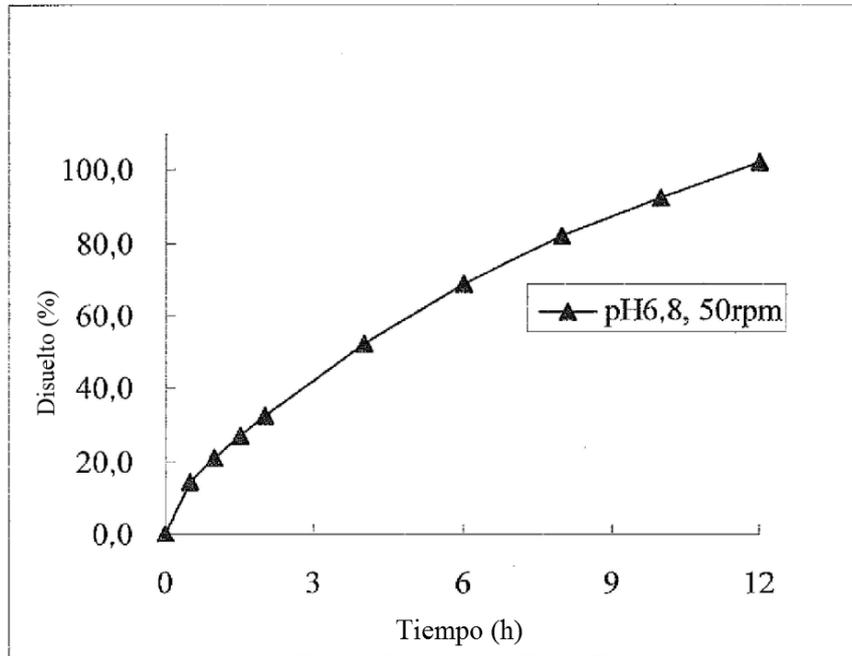
[Figura 9]



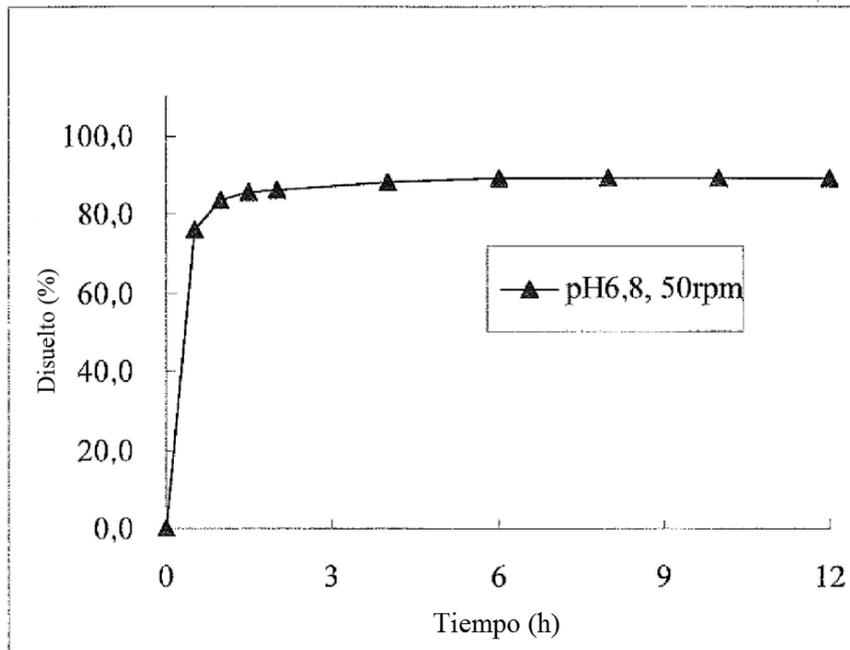
[Figura 10]



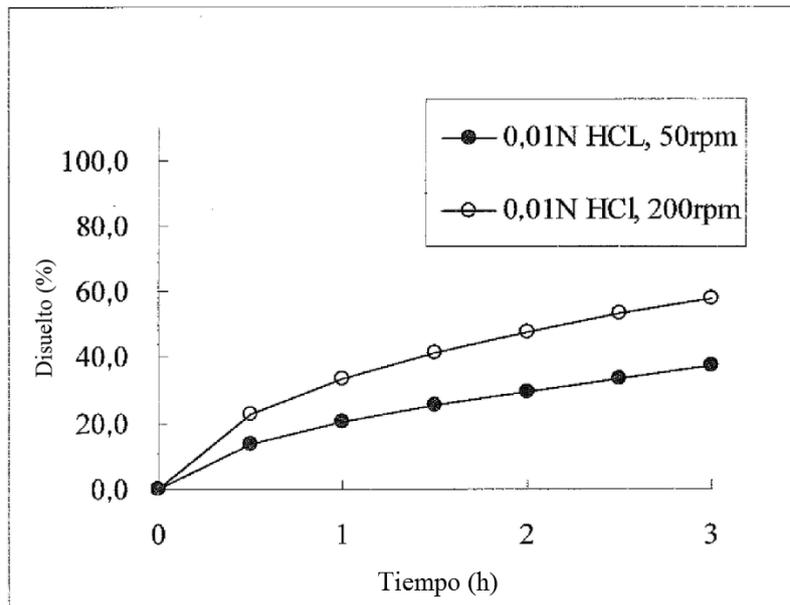
[Figura 11]



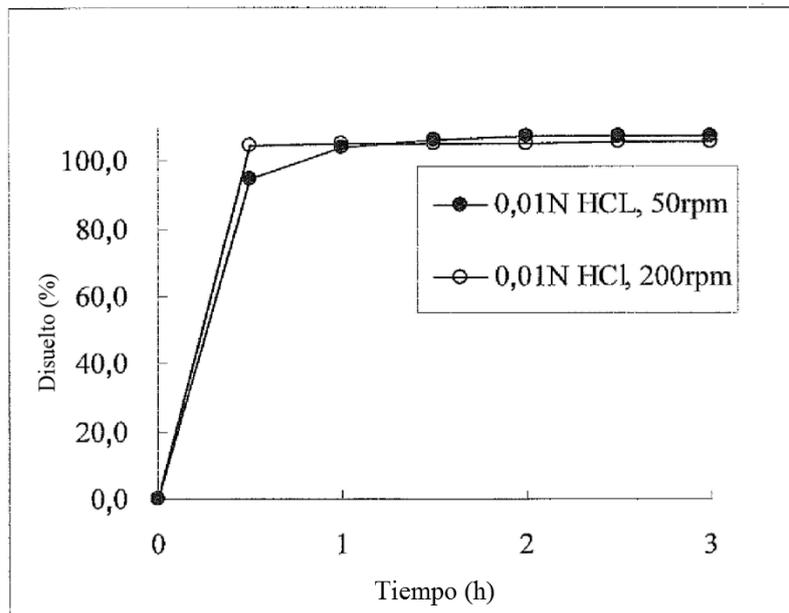
[Figura 12]



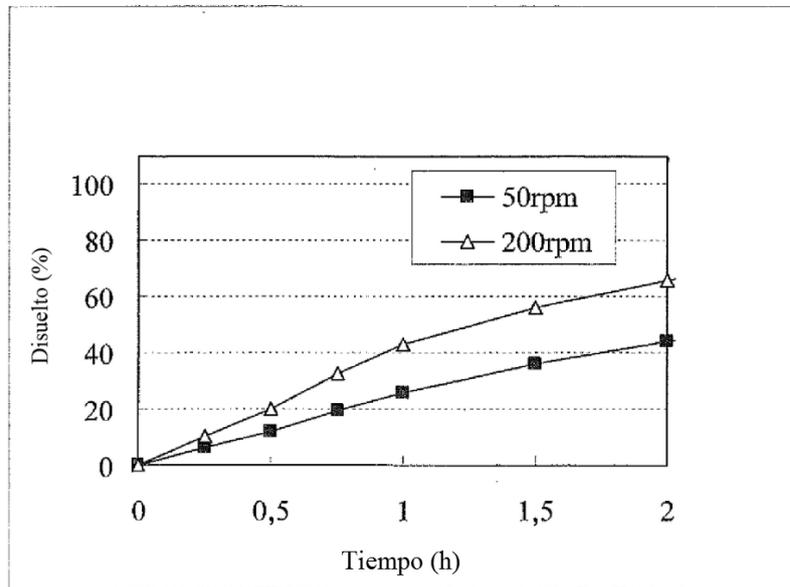
[Figura 13]



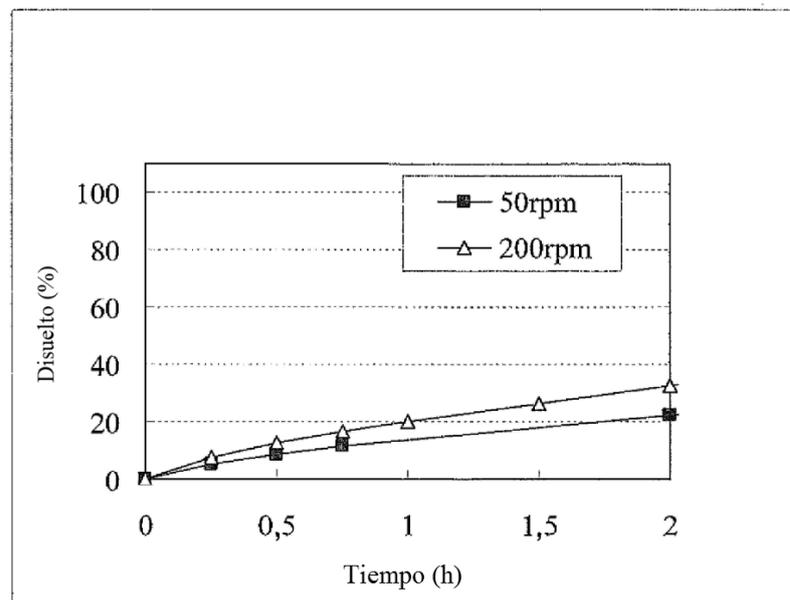
[Figura 14]



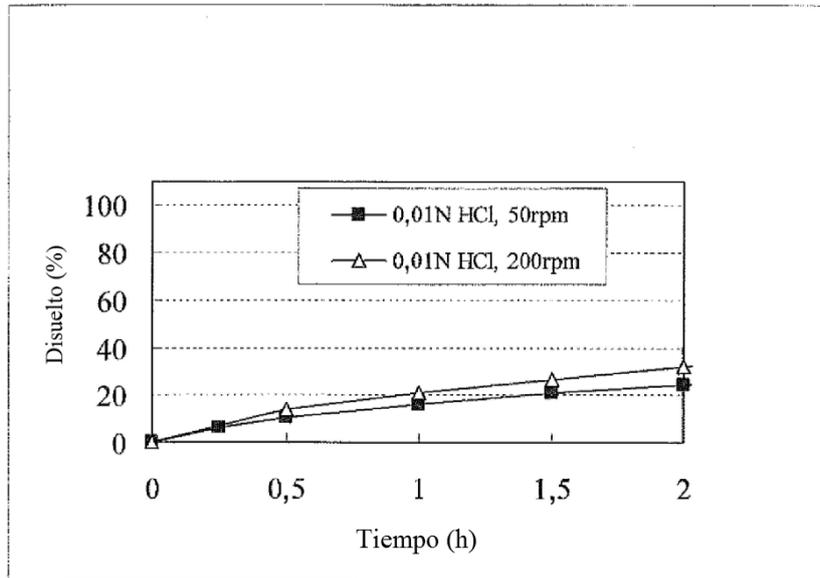
[Figura 15]



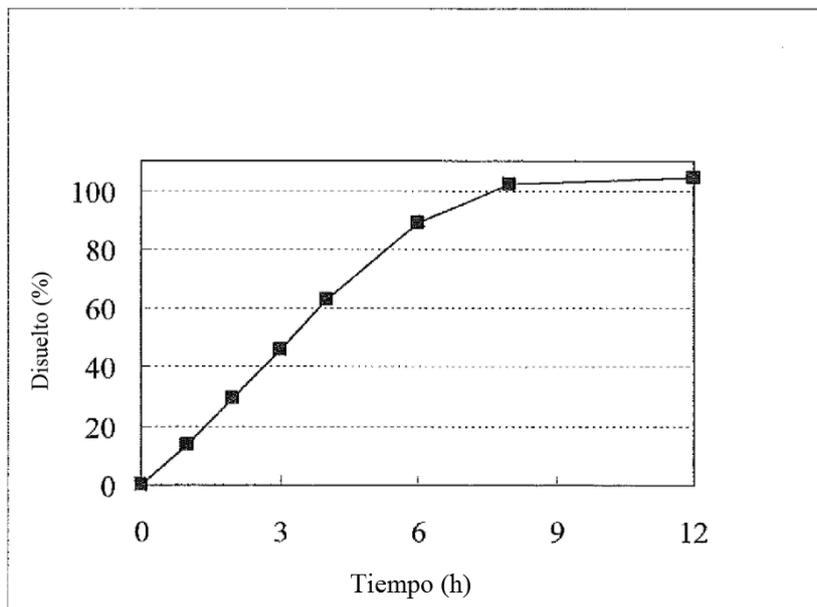
[Figura 16]



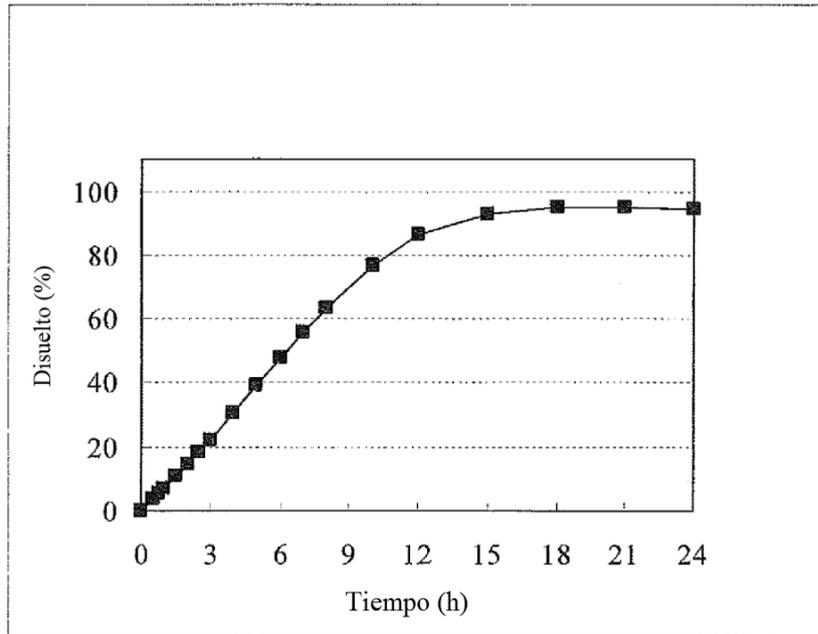
[Figura 17]



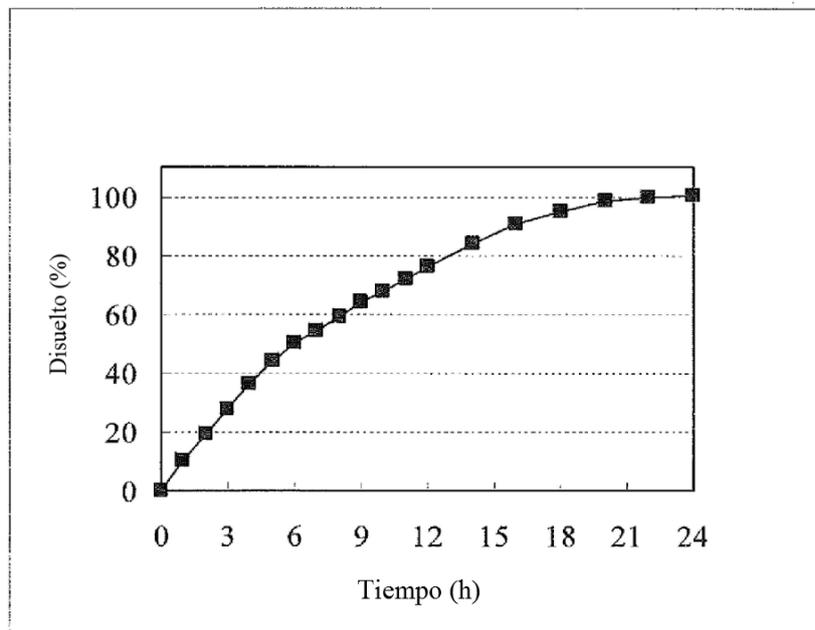
[Figura 18]



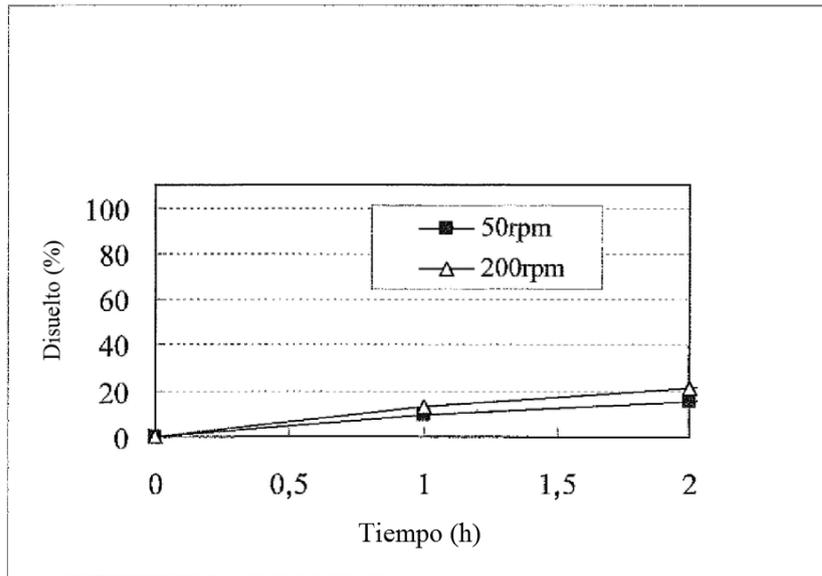
[Figura 19]



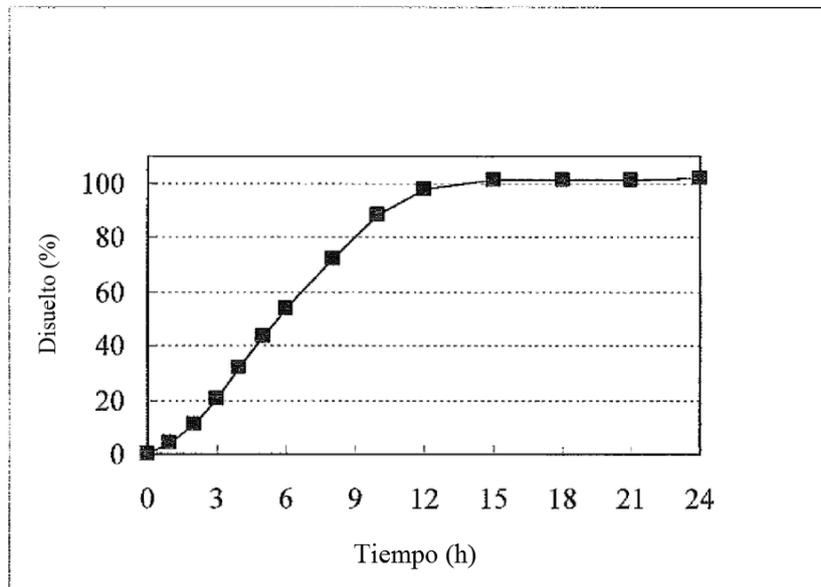
[Figura 20]



[Figura 21]



[Figura 22]



[Figura 23]

