

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 245**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/JP2014/055890**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14133196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14712793 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2961383**

54 Título: **Suspensión para administración oral que comprende tolvaptán amorfo**

30 Prioridad:

**01.03.2013 JP 2013041105**

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

**09.09.2019**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**AKAGI, AKITSUNA;  
SUZUKI, KAI;  
NAKAMURA, ATSUYA y  
NISHIBAYASHI, TORU**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 724 245 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

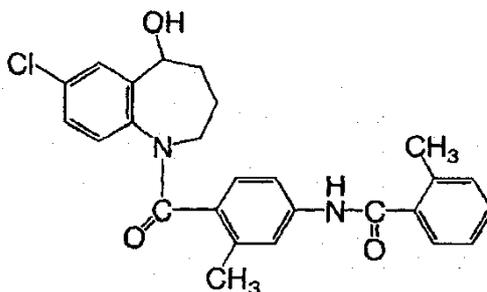
Suspensión para administración oral que comprende tolvaptán amorfo.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una suspensión para administración oral (en particular, un jarabe) que comprende tolvaptán amorfo, y un método para producirlo.

Antecedentes de la técnica

10 El tolvaptán, que es 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina, representado por la Fórmula (I), es un antagonista de la vasopresina con actividad acuarética (Bibliografía de patente 1). El tolvaptán se vende como un agente terapéutico frente a la hiponatremia, retención de fluidos corporales en el fallo cardíaco, y retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática.



(I)

15 Cuando el tolvaptán se formula en una formulación sólida usando una técnica común de formulación, se vuelve cristalino, dando por resultado solubilidad y capacidad de absorción reducidas desde el tracto gastrointestinal. Como un medio para resolver este problema, la Bibliografía de patente 2 presenta que una composición que comprende tolvaptán amorfo puede prepararse disolviendo tolvaptán e hidroxipropilcelulosa en un disolvente orgánico y secando por pulverización la mezcla para obtener un polvo, mejorando así la solubilidad y capacidad de absorción desde el tracto gastrointestinal.

20 Ejemplos de informes que se refieren a la formulación anterior que comprende tolvaptán amorfo incluyen los siguientes. Por ejemplo, la Bibliografía de patente 3 presenta que una formulación sólida farmacéutica con propiedades de desintegración superiores puede obtenerse mezclando una composición que contiene tolvaptán amorfo con hidroxipropilcelulosa poco sustituida específica.

La Bibliografía de patente 4 presenta que una formulación sólida tipo matriz con capacidad de control de liberación avanzada puede obtenerse mezclando una composición que contiene tolvaptán amorfo con un polímero entérico y un azúcar y/o alcohol de azúcar específico.

25 La Bibliografía de patente 5 presenta que una formulación sólida farmacéutica de liberación sostenida, de tipo desintegración gradual, cuyo comportamiento de liberación de sustancia farmacológicamente activa está controlado puede obtenerse mezclando una composición que contiene tolvaptán amorfo con policarbófilo de calcio y un azúcar y/o alcohol de azúcar.

Lista de referencias

30 Bibliografía de patente

PTL 1: JP H04-154765A

PTL 2: JP H11-21241A (JP4210355B)

PTL 3: WO2008/156217 panfleto (JP2010-530355A)

PTL 4: WO2009/051022 panfleto (JP2011-500511A)

35 PTL 5: WO2010/026971 panfleto (JP2012-501960A)

PTL 6: WO 2009/001968 A1 describe un compuesto de benzazepina representado por una fórmula general (1) de PTL 6 en el que R<sup>1</sup> representa un grupo -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>2</sup> (en el que n es un número entero de 1 a 4, y R<sup>2</sup> es (2-1) un grupo hidroxilo; (2-2) un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcanilo

inferior, un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo alcoxicarboniloxi inferior, un grupo cicloalquilocarboniloxi, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo; o (2-3) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil-alquilo inferior).

5 PTL 7: EP 2 586 454 A1 describe una dispersión sólida que comprende tolvaptán y polivinilpirrolidona reticulada, a una relación en peso de 1:0,05-20, preferiblemente 1:0,1-10, más preferiblemente 2:1. La dispersión sólida puede comprender también polímero soluble en agua, tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa. La relación en peso de tolvaptán: polivinilpirrolidona reticulada:polímeros solubles en agua es preferiblemente 2:1:0,1.

Compendio de la invención

Problema técnico

10 Las formulaciones sólidas descritas en la Bibliografía de patente 2 a 5 descritas anteriormente, que comprenden una composición que contiene tolvaptán amorfo, tienen excelente solubilidad del tolvaptán y excelente capacidad de absorción del tolvaptán desde el tracto gastrointestinal. El tolvaptán amorfo en las formulaciones sólidas permanece estable sin cristalizar, incluso después de almacenamiento a largo plazo.

15 Los actuales inventores llevaron a cabo la investigación en una suspensión para administración oral (p.ej., un jarabe) que comprende una composición (composición en polvo o partículas) que contiene tolvaptán amorfo, siendo la suspensión para administración oral diferente de las formulaciones sólidas descritas anteriormente para administración oral descritas en la Bibliografía de patente 2 a 5. Como resultado, los actuales inventores confirmaron independientemente que el tolvaptán amorfo cristaliza rápidamente en la suspensión con el tiempo, dando por  
20 el tracto gastrointestinal. Hay por consiguiente una fuerte demanda de una suspensión para administración oral que pueda inhibir la cristalización de tolvaptán amorfo en la suspensión durante un largo periodo de tiempo.

25 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una suspensión para administración oral que comprende tolvaptán amorfo que puede inhibir la cristalización de tolvaptán amorfo en el tiempo en la suspensión, y mantener de forma estable la alta solubilidad del tolvaptán y la excelente capacidad de absorción del tolvaptán desde el tracto gastrointestinal.

Solución del problema

Para conseguir los objetos anteriores, los actuales inventores llevaron a cabo una amplia investigación en técnicas para inhibir o retrasar la cristalización de tolvaptán amorfo en el tiempo en una suspensión para administración oral que comprende tolvaptán amorfo.

30 Como resultado, los presentes inventores encontraron que la cristalización de tolvaptán amorfo en el tiempo puede inhibirse o retrasarse significativamente conteniendo hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante puede denominarse como "HPMC") en una suspensión acuosa de partículas que contienen tolvaptán amorfo. Más específicamente, los presentes inventores encontraron que la cristalización del tolvaptán amorfo puede inhibirse o retrasarse significativamente ajustando la cantidad de HPMC en la suspensión acuosa a 0,1 a 25% en peso en base al peso  
35 total de la suspensión acuosa. Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación adicional en base a los descubrimientos anteriores, y consiguieron la presente invención.

La presente invención proporciona la siguiente suspensión para administración oral, y el método para producir la misma.

Punto 1. Una suspensión para administración oral, que comprende:

- 40 (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo;  
(b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y  
(c) un disolvente.

Punto 2. La suspensión para administración oral según el punto 1, en la que la cantidad de la HPMC (b) es 0,1 a 25% en peso en base al peso total de la suspensión para administración oral.

45 Punto 3. La suspensión para administración oral según el punto 1 o 2, en la que la HPMC (b) tiene un viscosidad de 1 a 4000 mPa·s, preferiblemente 1 a 500 mPa·s, más preferiblemente 1 a 100 mPa·s, aún más preferiblemente 2 a 50 mPa·s, y particularmente preferiblemente 2 a 20 mPa·s en una disolución acuosa al 2% a 20°C.

Punto 4. La suspensión para administración oral según cualquier punto 1 a 3, en la que la cantidad de las partículas que contienen tolvaptán amorfo (a) es 0,01 a 5% en peso en base al peso total de la suspensión para administración  
50 oral.

Punto 5. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que las partículas que contienen tolvaptán amorfo (a) contiene tolvaptán amorfo y opcionalmente un polímero.

## ES 2 724 245 T3

- Punto 6. La suspensión para administración oral según el punto 5, en la que el polímero es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- 5 Punto 7. La suspensión para administración oral según el punto 5 o 6, en la que la relación en peso del tolvaptán al polímero en las partículas que contienen tolvaptán amorfo (a) es 1:0 a 1:4 (preferiblemente 4:1 a 1:2).
- Punto 8. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 7, en la que el disolvente (c) es agua.
- Punto 9. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 8, que comprende además (d) un agente de suspensión y/o (e) un edulcorante.
- 10 Punto 10. La suspensión para administración oral según el punto 9, en la que el agente de suspensión (d) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en goma de xantano, goma de gelano, carragenano, polímeros de carboxivinilo, y carboximetilcelulosa sódica; preferiblemente goma de xantano.
- 15 Punto 11. La suspensión para administración oral según el punto 9 o 10, en la que el edulcorante (e) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, eritritol, sacarosa, sucralosa, aspartama, acesulfamo potásico, sacarina, taumatina, extractos de estevia, trehalosa, lactosa, maltosa, glucosa y glicerina; preferiblemente al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, xilitol y sucralosa.
- Punto 12. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 11, que comprende además al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de ajuste de pH, conservantes, estabilizantes y agentes aromatizantes.
- 20 Punto 13. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 12, que está en forma de un jarabe (en particular, un jarabe para uso pediátrico).
- Punto 14. Un método para producir una suspensión para administración oral, comprendiendo el método dispersar (suspender) de forma uniforme partículas que contienen tolvaptán amorfo en una suspensión acuosa que contiene HPMC o una disolución acuosa que contiene HPMC.
- 25 Punto 15. El método según el punto 14, en el que la cantidad de la HPMC es 0,1 a 25% en peso en base al peso total de la suspensión para administración oral.
- Punto 16. La suspensión para administración oral según los puntos 1 a 13 para usar como un fármaco para prevenir, reducir o tratar hiponatremia, enfermedad renal poliquística, retención de fluidos corporales en el fallo cardiaco, o retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática.
- 30 Punto 17. El uso de la suspensión para administración oral según los puntos 1 a 13 para la producción de un fármaco para prevenir, reducir o tratar hiponatremia, enfermedad renal poliquística, retención de fluidos corporales en el fallo cardiaco, o retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática.
- 35 Punto 18. El uso de una suspensión que comprende (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo, (b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y (c) un disolvente para la producción de un fármaco para prevenir, reducir o tratar hiponatremia, enfermedad renal poliquística, retención de fluidos corporales en el fallo corporal, o retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática.
- 40 Punto 19. Un método para prevenir, reducir o tratar hiponatremia, enfermedad renal poliquística, retención de fluidos corporales en el fallo cardiaco, o retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática, comprendiendo el método administrar la suspensión para administración oral según los puntos 1 a 13 a un paciente (sujeto) con necesidad reconocida de prevención, reducción o tratamiento de hiponatremia, enfermedad renal poliquística, retención de fluidos corporales en el fallo cardiaco o retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática.
- Punto 20. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 13, en la que la suspensión para administración oral que comprende:
- 45 (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo: 0,01 a 5% en peso (preferiblemente 0,02 a 2% en peso, más preferiblemente 0,05 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,05 a 0,5% en peso),
- (b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC): 0,1 a 25% en peso (preferiblemente 0,1 a 10% en peso, más preferiblemente 0,1 a 5% en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 4% en peso, y particularmente preferiblemente 0,1 a 3% en peso),
- 50 (c) un disolvente: 20 a 99% en peso (preferiblemente 20 a 80% en peso, más preferiblemente 30 a 70% en peso, aún más preferiblemente 40 a 65% en peso, aún más preferiblemente 40 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 45 a 60% en peso),
- (d) un agente de suspensión: 0 a 5% en peso (preferiblemente 0,05 a 2% en peso, más preferiblemente 0,1 a 2% en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,3 a 0,8% en peso),

(e) un edulcorante: 0 a 70% en peso (preferiblemente 10 a 60% en peso, más preferiblemente 20 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 30 a 50% en peso), y

5 (f) uno o más componentes farmacéuticamente aceptables distintos: 0 a 5% en peso (preferiblemente 0,01 a 5% en peso, más preferiblemente 0,02 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,02 a 0,5% en peso) de cada componente,

En base al peso total de la suspensión para administración oral.

Punto 21. La suspensión para administración oral según cualquiera de los puntos 1 a 13, en la que la suspensión para administración oral que comprende:

10 (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo: 0,01 a 5% en peso (preferiblemente 0,02 a 2% en peso, más preferiblemente 0,05 a 1% en peso y particularmente preferiblemente 0,05 a 0,5% en peso),

(b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC): 0,1 a 25% en peso (preferiblemente 0,2 a 10% en peso, más preferiblemente 0,3 a 5% en peso, aún más preferiblemente 0,5 a 5% en peso, y particularmente preferiblemente 0,5 a 4% en peso),

15 (c) un disolvente: 20 a 99% en peso (preferiblemente 20 a 80% en peso, más preferiblemente 30 a 70% en peso, aún más preferiblemente 40 a 65% en peso, aún más preferiblemente 40 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 45 a 60% en peso),

(d) un agente de suspensión: 0 a 5% en peso (preferiblemente 0,05 a 2% en peso, más preferiblemente 0,1 a 2% en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,3 a 0,8% en peso),

(e) un edulcorante: 0 a 70% en peso (preferiblemente 10 a 60% en peso, más preferiblemente 20 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 30 a 50% en peso), y

20 (f) uno o más componentes farmacéuticamente aceptables distintos: 0 a 5% en peso (preferiblemente 0,01 a 5% en peso, más preferiblemente 0,02 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,02 a 0,5% en peso) de cada componente,

En base al peso total de la suspensión para administración oral.

Efectos ventajosos de la invención

25 La suspensión para administración oral de la presente invención (p.ej., un jarabe) puede inhibir o retrasar la cristalización del tolvaptán amorfo en el tiempo en la suspensión, y mantener de forma estable la alta solubilidad de tolvaptán y excelente capacidad de absorción del tolvaptán desde el tracto gastrointestinal.

30 Añadiendo adicionalmente un agente de suspensión (espesante) a la suspensión para administración oral de la presente invención, la cristalización del tolvaptán amorfo puede inhibirse o retrasarse adicionalmente, y partículas que contienen tolvaptán amorfo pueden dispersarse de forma uniforme en la suspensión y mantenerse de forma estable.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra los perfiles de disolución después de que cada una de las formulaciones (Ejemplos de preparación 1A a 1D) se almacenara a 40°C durante 4 semanas en el Ejemplo de prueba 1.

35 La Fig. 2 es fotografías con microscopio polarizador (x100) después de que cada una de las formulaciones (Ejemplos de preparación 1C y 1D) se almacenara a 40°C durante 4 semanas en el Ejemplo de prueba 1.

La Fig. 3-1 ilustra los perfiles de disolución inmediatamente después de la producción de cada una de las formulaciones (Ejemplos de preparación 2A a 2D) en el Ejemplo de prueba 2.

40 La Fig. 3-2 ilustra los perfiles de disolución de las formulaciones (Ejemplos de preparación 2A a 2D) después del almacenamiento a 4°C-40°C por ciclo/día durante 8 semanas en el Ejemplo de prueba 2.

La Fig. 4 es fotografías con microscopio polarizador (x100) después de que cada una de las formulaciones (Ejemplos de preparación 2A y 2B) se almacenara a 4°C-40°C por ciclo/día durante 8 semanas en el Ejemplo de prueba 2.

45 La Fig. 5 ilustra perfiles de disolución de la formulación (Ejemplo de preparación 3A) inmediatamente después de la producción y después del almacenamiento a 4°C-40°C por ciclo/día durante 8 semanas y 12 semanas en el Ejemplo de prueba 3.

La Fig. 6 es una fotografía con microscopio polarizador (x100) después de que la formulación (Ejemplo de preparación 3A) se almacenara a 4°C-40°C por ciclo/día durante 12 semanas en el Ejemplo de prueba 3.

La Fig. 7 ilustra perfiles de disolución de la formulación (Ejemplo de preparación 4A) inmediatamente después de la producción y después del almacenamiento a 40°C durante 4 semanas y 8 semanas en el Ejemplo de prueba 4.

La Fig. 8 ilustra los perfiles de disolución de la formulación (Ejemplo de preparación 4B) inmediatamente después de la producción y después del almacenamiento a 40°C durante 4 semanas y 8 semanas en el Ejemplo de prueba 4.

- 5 La Fig. 9 ilustra los perfiles de disolución de las formulaciones (Ejemplos de preparación 5B a 5D), usando el comprimido (Ejemplo de preparación 5A) como un control en el Ejemplo de prueba 5.

La Fig. 10 ilustra los perfiles PK de las formulaciones (Ejemplos de preparación 5B a 5D), usando el comprimido (Ejemplo de preparación 5A) como un control en el Ejemplo de prueba 5.

- 10 La Fig. 11 ilustra perfiles de disolución de las formulaciones (Ejemplo de preparación 6A) inmediatamente después de la producción y después del almacenamiento a 5°C durante 1 semana y 2 semanas en el Ejemplo de prueba 6.

La Fig. 12 ilustra la apariencia y el contenido de tolvaptán en cada parte de cada una de las formulaciones (Ejemplos de preparación 6I y 6R) inmediatamente después de la producción y después del almacenamiento a 5°C durante 3 días en el Ejemplo de prueba 6.

#### Descripción de las realizaciones

- 15 1. Suspensión para administración oral

La suspensión para administración oral de la presente invención comprende (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo, (b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y (c) un disolvente. Más específicamente, la suspensión para la administración oral de la presente invención es una formulación líquida en que (b) HPMC se disuelve o suspende en un disolvente y en que las partículas que contienen tolvaptán amorfo se suspenden en el disolvente. Ajustando la cantidad de (b) HPMC a 0,1 a 25% en peso en base al peso total de la suspensión para la administración oral, la cristalización de tolvaptán amorfo puede inhibirse o retrasarse.

20

##### (a) Partículas que contienen tolvaptán amorfo

El tolvaptán es un compuesto representado por la Fórmula (I) descrita anteriormente, y contiene un átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono unido con hidroxilo). El término "tolvaptán" abarca una mezcla racémica, sustancias ópticamente activas (forma R-(+) y forma S-(-)), y una mezcla de las sustancias ópticamente activas. El tolvaptán es preferiblemente tolvaptán racémico. El tolvaptán puede producirse por un método conocido. Por ejemplo, el tolvaptán puede producirse según el método descrito en el documento JP H04-154765A (Bibliografía de patente 1).

25

El tolvaptán abarca anhídridos, solvatos (p.ej., hidratos, alcoholatos, etc.), co-cristales, etc., de tolvaptán. Además, el tolvaptán abarca aquellos en que uno o más átomos en la molécula de tolvaptán se sustituyen por uno o más átomos isotópicos. Los ejemplos de átomos isotópicos incluyen deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  y similares.

30

El término "amorfo" en tolvaptán amorfo indica que el contenido de tolvaptán cristalino en base al contenido total de tolvaptán de las partículas es menor que 5% en peso, preferiblemente menos que 3% en peso, más preferiblemente menos que 1% en peso, y particularmente preferiblemente indica que no se detecta tolvaptán cristalino. El contenido de tolvaptán cristalino en base al contenido de tolvaptán total de las partículas puede determinarse midiendo la difracción de rayos X de las partículas.

35

El término "partículas que contienen tolvaptán amorfo" abarca partículas que consisten esencialmente en tolvaptán amorfo, y partículas que contienen tolvaptán amorfo y un componente polimérico (partículas de dispersión sólida). Ejemplos del componente polimérico incluyen polímeros solubles en agua, polímeros entéricos, polímeros gastro-solubles, polímeros insolubles en agua, polímeros biodegradables y similares. Ejemplos específicos del componente polimérico incluyen polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), povidona, crospovidona, copolividona, copolímeros de injerto de polivinilcaprolactama-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímero RS de aminoalquilo (p.ej., nombre comercial, Eudragit RS o RL), copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (p.ej., Eudragit NE 30 D), y similares. Pueden usarse de forma independiente, o en combinación de dos o más. Ejemplos preferibles del componente polimérico incluyen HPC y HPMC, y HPMC es más preferible.

40

45

La relación en peso de tolvaptán a componente polimérico en las partículas es generalmente 1:0 a 1:4, preferiblemente 8:1 a 1:4, más preferiblemente 4:1 a 1:2, aún más preferiblemente 2:1 a 2:3 y particularmente preferiblemente 2:1 a 1:1.

50

Las partículas que contienen tolvaptán amorfo pueden prepararse mediante una variedad de métodos.

Por ejemplo, las partículas que contienen tolvaptán amorfo pueden prepararse mediante un método de secado por pulverización de acuerdo con la descripción del documento JP-H11-21241A (Bibliografía de patente 2). Más específicamente, las partículas que contienen tolvaptán amorfo pueden prepararse disolviendo tolvaptán junto con,

5 si fuera necesario, un componente polimérico en un disolvente orgánico que puede disolver tolvaptán y el componente polimérico; evaporando el disolvente orgánico; y formando el residuo en polvo (partículas). Los ejemplos del componente polimérico incluyen polímeros solubles en agua, polímeros biodegradables y similares. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen cloruro de metileno, disolución mixta de cloruro de metileno y etanol, disolución mixta de cloruro de metileno y metanol y similares. Secando por pulverización la disolución obtenida, puede obtenerse un polvo (partículas) con una distribución de tamaño de partículas preferible. Además, el disolvente residual puede eliminarse secando el polvo obtenido a presión reducida o secando por congelación el polvo obtenido, si fuera necesario.

10 Cuando se usa un método de secado por pulverización, el tamaño medio de partícula de las partículas que contienen tolvaptán amorfo puede controlarse ajustando el tipo de una boquilla de pulverización, la concentración de tolvaptán y la concentración de polímero en un disolvente orgánico, velocidad de pulverización, etc.

15 El tamaño medio de partícula de las partículas es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . La tasa de absorción del tolvaptán puede controlarse controlando el tamaño medio de partícula de las partículas. El tamaño medio de partícula de las partículas es un diámetro medio de volumen, y puede determinarse usando un medidor de distribución de tamaño de partícula por difracción láser.

La cantidad de partículas que contienen tolvaptán amorfo en la suspensión para administración oral es generalmente 0,01 a 5% en peso, preferiblemente 0,02 a 2% en peso, más preferiblemente 0,05 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,05 a 0,5% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

20 La cantidad de tolvaptán en la suspensión para la administración oral es generalmente 0,01 a 5% en peso, preferiblemente 0,02 a 2% en peso, más preferiblemente 0,05 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,05 a 0,5% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

(b) Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

25 HPMC es un éter de celulosa soluble en agua en que 2-hidroxipropilo se introduce en metilcelulosa (MC) descrito en las Memorias y Patrones para Aditivos Alimentarios, y corresponde a la hipromelosa descrita en la farmacopea japonesa. Ejemplos de HPMC incluyen los tipos de sustitución de HPMC 2910, 2906 y 2208; y similares. HPMC es preferiblemente el tipo de sustitución 2910. Además, HPMC tiene una viscosidad de generalmente 1 a 4000 mPa·s, preferiblemente 1 a 500 mPa·s, más preferiblemente 1 a 100 mPa·s, aún más preferiblemente 2 a 50 mPa·s y particularmente preferiblemente 2 a 20 mPa·s en una disolución acuosa al 2% a 20°C.

30 Puede usarse HPMC conocida. Ejemplos específicos de la misma incluyen TC-5E, TC-5M, TC-5R, TC-5S, 60SH, 65SH (todos producidos por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares.

La cantidad de HPMC en la suspensión para la administración oral es generalmente 0,1 a 25% en peso, preferiblemente 0,1 a 10% en peso, más preferiblemente 0,1 a 5% en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 4% en peso, y particularmente preferiblemente 0,1 a 3% en peso.

35 En otra realización, la cantidad de HPMC en la suspensión para administración oral es 0,1 a 25% en peso, preferiblemente 0,2 a 10% en peso, más preferiblemente 0,3 a 5% en peso, aún más preferiblemente 0,5 a 5% en peso, y particularmente preferiblemente 0,5 a 4% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

40 La cantidad de HPMC en la suspensión para administración oral es generalmente 0,1 a 30 partes en peso, preferiblemente 0,1 a 25 partes en peso, más preferiblemente 0,5 a 10 partes en peso, y particularmente preferiblemente 3 a 8 partes en peso, respecto a 1 parte en peso de las partículas que contienen tolvaptán amorfo.

Cuando la suspensión para administración oral de la presente invención comprende HPMC en los intervalos anteriores, la cristalización de tolvaptán amorfo puede inhibirse o retrasarse, manteniendo así de forma estable la alta solubilidad de tolvaptán y la excelente capacidad de absorción del tolvaptán desde el tracto gastrointestinal.

45 (c) Disolvente

Cualquier disolvente es utilizable como un disolvente (o medio líquido) usado en la suspensión para administración oral de la presente invención, mientras sea un disolvente farmacéuticamente aceptable. El disolvente es generalmente agua (agua purificada).

50 La cantidad de disolvente en la suspensión para administración oral puede ajustarse de forma adecuada según las cantidades de otros componentes. Por ejemplo, la cantidad de disolvente es generalmente 20 a 99% en peso, preferiblemente 20 a 80% en peso, más preferiblemente 30 a 70% en peso, aún más preferiblemente 40 a 65% en peso, además más preferiblemente 40 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 45 a 60% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

(d) Agente de suspensión

La suspensión para administración oral de la presente invención puede comprender además (d) un agente de suspensión.

No hay limitación particular al agente de suspensión, mientras el agente de suspensión pueda suspender partículas que contengan tolvaptán amorfo en un disolvente. Ejemplos del agente de suspensión incluyen espesantes, tales como goma de xantano, goma de gelano, carragenano, polímeros de carboxivinilo y carboximetilcelulosa sódica. Pueden usarse independientemente, o en una combinación de dos o más. En particular, la goma de xantano y la goma de gelano son preferibles, y la goma de xantano es más preferible.

La cantidad de agente de suspensión es generalmente 0 a 5% en peso, preferiblemente 0,05 a 2% en peso, más preferiblemente 0,1 a 2% en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,3 a 0,8% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

Añadir agente de suspensión (d) (en particular, espesante) a la suspensión para administración oral de la presente invención permite que la cristalización del tolvaptán amorfo se inhiba o retrase más. Además, las partículas que contienen tolvaptán amorfo pueden dispersarse uniformemente, y la dispersión puede mantenerse (mejora en la estabilidad de la suspensión). Más específicamente, incluso después que la suspensión para administración oral se deje estar durante un largo periodo de tiempo, la dispersión de la suspensión para la administración oral puede mantenerse. Esto permite que la distribución uniforme de las partículas que contienen tolvaptán amorfo en la suspensión para administración oral se mantenga sin dispersar (p.ej., agitando) la suspensión para administración oral de nuevo. Por consiguiente, una cantidad predeterminada de tolvaptán puede pesarse y administrarse de una forma sencilla midiendo la suspensión para administración oral en una base en volumen.

#### (e) Edulcorante

La suspensión para administración oral de la presente invención puede comprender además (e) un edulcorante.

Ejemplos del edulcorante incluyen un azúcar y/o un alcohol de azúcar. Ejemplos específicos del edulcorante incluyen manitol, sorbitol, xilitol, matitol, eritritol, sacarosa, sucrasola, aspartama, acesulfamo potásico, sacarina, taumatina, extractos de estevia, trehalosa, lactosa, maltosa, glucosa, glicerina y similares. Pueden usarse individualmente, o en una combinación de dos o más. Entre ellos, sorbitol, xilitol, sacarosa y sucralosa son preferibles; y sorbitol, xilitol y sucralosa son más preferibles. Ejemplos de la combinación de dos o más edulcorantes incluyen una combinación de sorbitol o sucralosa; una combinación de xilitol y sucralosa; una combinación de sorbitol y xilitol; una combinación de sorbitol, sucralosa y xilitol; y similares.

La cantidad de edulcorante es generalmente 0 a 70% en peso, preferiblemente 10 a 60% en peso, más preferiblemente 20 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 30 a 50% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

#### (f) Otros componentes

La suspensión para administración oral de la presente invención puede comprender además (f) uno o más componentes farmacéuticamente aceptables distintos, tal como un agente de ajuste de pH, un conservante, un estabilizante y un agente aromatizante, si fuera necesario.

La cantidad de cada uno de los demás componentes es generalmente 0 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 5% en peso, más preferiblemente 0,02 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,02 a 0,5% en peso, en base al peso total de la suspensión para administración oral.

El agente de ajuste de pH puede usarse en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la suspensión a un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, y preferiblemente 3,2 a 3,8. Para ajustar el pH al pH deseado, puede usarse o una base o un ácido. Cuando el pH debe disminuirse, un agente de ajuste de pH ácido (p.ej., ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico y similares; preferiblemente hidrato de ácido cítrico) puede usarse. Cuando el pH debe elevarse, un agente de ajuste de pH básico (p.ej., hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares; preferiblemente hidróxido sódico) puede usarse.

Ejemplos del conservante incluyen ácido benzoico; benzoato sódico; sales de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, y cloruro de bencetonio; compuestos catiónicos, tales como gluconato de clorhexidina; *p*-hidroxibenzoatos, tales como *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de etilo y *p*-hidroxibenzoato de propilo; compuestos de alcohol, tales como clorobutanol y alcohol bencilico; deshidroacetato sódico; timerosal y similares. Es preferible el benzoato sódico.

Ejemplos del estabilizador incluyen edetato sódico (EDTA-Na) y similares.

Ejemplos del agente aromatizante incluyen aroma de cereza y similares.

Realización preferible de la suspensión para administración oral

## ES 2 724 245 T3

Una realización preferible de la suspensión para administración oral de la presente invención es, por ejemplo, una suspensión para administración oral que comprende

- (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo: 0,01 a 5% en peso (preferiblemente 0,02 a 2% en peso, más preferiblemente 0,05 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,05 a 0,5% en peso).
- 5 (b) HPMC: 0,1 a 25% en peso (preferiblemente 0,1 a 10% en peso, más preferiblemente 0,1 a 5% en peso, más preferiblemente 0,1 a 4% en peso, y particularmente preferiblemente 0,1 a 3% en peso; o en otra realización, 0,1 a 25% en peso, preferiblemente 0,2 a 10% en peso, más preferiblemente 0,3 a 5% en peso, aún más preferiblemente 0,5 a 5% en peso y particularmente preferiblemente 0,5 a 4% en peso),
- 10 (c) un disolvente: 20 a 99% en peso (preferiblemente 20 a 80% en peso, más preferiblemente 30 a 70% en peso, aún más preferiblemente 40 a 65% en peso, además más preferiblemente 40 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 45 a 60% en peso),
- (d) un agente de suspensión: 0 a 5% en peso (preferiblemente 0,05 a 2% en peso, más preferiblemente 0,1 a 2% en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,3 a 0,8% en peso),
- 15 (e) un edulcorante: 0 a 70% en peso (preferiblemente 10 a 60% en peso, más preferiblemente 20 a 60% en peso, y particularmente preferiblemente 30 a 50% en peso), y
- (f) uno o más componentes farmacéuticamente aceptables distintos: 0 a 5% en peso (preferiblemente 0,01 a 5% en peso, más preferiblemente 0,02 a 1% en peso, y particularmente preferiblemente 0,02 a 0,5% en peso) de cada componente,

En base al peso total de la suspensión para la administración oral.

- 20 De forma alternativa, la cantidad de cada componente en la suspensión para administración oral puede expresarse como sigue. Por ejemplo, una formulación que comprende:

Respecto a 1 parte en peso de (a) partículas que comprenden tolvaptán amorfo,

- (b) HPMC: 0,1 a 30 partes en peso (preferiblemente 0,1 a 25 partes en peso, más preferiblemente 0,5 a 10 partes en peso),
- 25 (c) un disolvente: 100 a 1000 partes en peso (preferiblemente 100 a 600 partes en peso, y más preferiblemente 200 a 500 partes en peso),
- (d) un agente de suspensión: 0 a 50 partes en peso (preferiblemente 0 a 10 partes en peso, y más preferiblemente 1 a 5 partes en peso),
- (e) un edulcorante: 0 a 500 partes en peso (preferiblemente 100 a 400 partes en peso), y
- 30 (f) uno o más componentes farmacéuticamente aceptables distintos: 0 a 40 partes en peso (preferiblemente 0 a 10 partes en peso, más preferiblemente 0,1 a 3 partes en peso) de cada componente,

Puede mencionarse.

Método para producir la suspensión para administración oral

- 35 La suspensión para administración oral de la presente invención puede prepararse mezclando los componentes descritos anteriormente, es decir, (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo, (b) HPMC, y (c) un disolvente junto con, si fuera necesario (d) un agente de suspensión, (e) un edulcorante, y/o (f) uno o más componentes farmacéuticamente aceptables distintos. Una suspensión uniforme puede prepararse usando un método de mezcla conocido, tal como remover, agitación e irradiación ultrasónica, después de añadirse los componentes.

- 40 Ejemplos preferibles del método de preparación incluyen un método en que las partículas que contienen tolvaptán amorfo se dispersan (suspenden) uniformemente en una suspensión acuosa que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una disolución acuosa que contiene HPMC.

- Los ejemplos específicos del método incluyen un método en que HPMC se añade a agua purificada junto con, si fuera necesario, un edulcorante, un agente de suspensión, un conservante, un estabilizante, y/o un agente aromatizante para preparar una suspensión acuosa o una disolución acuosa, y se añaden a la misma partículas que
- 45 contienen tolvaptán amorfo y se dispersan (suspenden) de forma uniforme.

Más específicamente, por ejemplo, puede mencionarse el siguiente método: el método comprende las etapas de:

- (1) dispersar un edulcorante y un agente de suspensión en agua purificada, agitar la mezcla a 79 a 85°C durante 0,5 a 3 horas para obtener una disolución uniforme, y después enfriar la disolución a 27 a 33°C;
- (2) añadir de forma individual y disolver un conservante y un estabilizante en agua purificada;

(3) añadir de forma individual y disolver hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y un agente de ajuste de pH en agua purificada;

(4) añadir la disolución de (2), la disolución de (3), y un agente aromatizante a la disolución de (1), y enfriar la mezcla a 4 a 10°C con agitación durante 0,5 a 3 horas; y

5 (5) añadir partículas que contienen tolvaptán amorfo a la suspensión acuosa o disolución acuosa obtenida en (4), agitando la mezcla a 4 a 10°C durante 0,5 a 3 horas, y dispersar de forma uniforme las partículas.

La cantidad de cada componente puede ajustarse de manera que la cantidad de cada componente en la suspensión final está en los intervalos descritos anteriormente.

10 El pH de la suspensión para administración oral después de la preparación es generalmente aproximadamente 3 a aproximadamente 4, y preferiblemente 3,2 a 3,8.

La suspensión para administración oral de la presente invención comprende (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo, (b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y (c) un disolvente.

15 La dispersión (suspensión) de las partículas en el disolvente que contiene HPMC permite que la cristalización de tolvaptán amorfo se inhiba o retrase. Además, la cristalización de tolvaptán amorfo puede inhibirse o retrasarse además ajustando la cantidad de HPMC a 0,1 a 25% en peso en base del peso total de la suspensión para administración oral. Como resultado, la alta solubilidad del tolvaptán y la excelente capacidad de absorción del tolvaptán desde el tracto gastrointestinal pueden mantenerse de forma estable.

20 Adicionalmente, además de la inhibición de la cristalización, añadir un agente de suspensión (espesante) permite a las partículas que contienen tolvaptán amorfo dispersarse de forma uniforme en la suspensión, y permite a la dispersión mantenerse de forma estable.

La suspensión para administración oral de la presente invención puede usarse generalmente como un jarabe, en particular un jarabe para uso pediátrico.

25 La suspensión para administración oral de la presente invención puede prepararse formulando una formulación sólida para administración oral (p.ej., un jarabe seco) en la suspensión descrita anteriormente para administración oral en el momento del uso.

## 2. Método de administración

30 La formulación de la presente invención se refiere a una suspensión para administración oral (en particular, un jarabe) y una formulación sólida para administración oral (en particular, un jarabe seco, etc.). La suspensión para administración oral puede administrarse de forma oral a un humano. Una formulación sólida para administración oral se suspende en el momento del uso en un disolvente (p.ej. agua) para preparar la suspensión para la administración oral de la presente invención, y la suspensión puede administrarse de forma oral a un humano.

35 La formulación de la presente invención puede mostrar de forma eficiente el antagonismo a la vasopresina del tolvaptán. Por consiguiente, hiponatremia, riñón poliquístico, retención de fluidos corporales provocada por fallo cardíaco, o retención de fluidos corporales provocada por cirrosis hepática pueden evitarse, reducirse o tratarse administrando de forma oral la formulación a un paciente (muestra) que necesita prevención, reducción o tratamiento de hiponatremia, riñón poliquístico, retención de fluidos corporales provocada por fallo cardíaco, retención de fluidos corporales provocada por cirrosis hepática, etc. Por consiguiente, la formulación puede usarse como un fármaco para prevenir, reducir o tratar hiponatremia, riñón poliquístico, retención de fluidos corporales provocada por fallo cardíaco, o retención de fluidos corporales provocada por cirrosis hepática.

40 La dosis de la suspensión para administración oral de la presente invención se selecciona de forma adecuada según el régimen de dosificación, la edad y sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad y otras condiciones. El tolvaptán se administra generalmente de forma oral en una cantidad de 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal)/día, preferiblemente 0,01 a 10 mg/kg (peso corporal)/día en una o más administraciones orales.

45 Como la dosis varía dependiendo de diversas condiciones, una dosis menor que el intervalo anterior puede ser suficiente, y una dosis superior al intervalo anterior puede necesitarse.

La formulación de la presente invención puede usarse en forma de jarabe, jarabe seco, etc., particularmente preferiblemente en forma de jarabe o jarabe seco para niños.

### Ejemplos

50 A continuación, la presente invención se explica específicamente usando ejemplos; sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos o de este modo.

#### Ejemplo de prueba 1 (prueba de disolución de la formulación)

#### Ejemplo de preparación 1A (suspensión: solo agua purificada)

Se añadieron partículas (0,15 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD (seco por pulverización) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL, producido por Nippon Soda Co., Ltd., lo mismo que a continuación) en una relación en peso de 2:1 al agua purificada (100 g), y se dispersaron agitando bien.

5 **Ejemplo de preparación 1B (suspensión: 20% de xilitol)**

Se añadió xilitol (20 g) a agua purificada (80 g) y se disolvió agitando bien. Se añadieron a esto partículas (0,15 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 1C (suspensión: 5% de HPC)**

- 10 Se añadió hidroxipropilcelulosa (5 g) (HPC; HPC-SL) a agua purificada (95 g), y se disolvió agitando bien. Se añadieron a esto partículas (0,15 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 1D (suspensión: 5% de HPMC)**

- 15 Se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (5 g) (HPMC; hipromelosa 2910 producida por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) a agua (95 g), y se disolvió agitando bien. Se añadió a esto tolvaptán amorfo (0,15 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersó agitando bien.

- 20 Las formulaciones así preparadas de Ejemplos de preparación 1A a 1D se almacenaron a 40°C durante 4 semanas, y se realizó una prueba de disolución según el segundo método (método con paletas) de la prueba de disolución de la farmacopea japonesa. La Fig. 1 muestra los resultados.

Medio de disolución: disolución acuosa de laurilsulfato sódico (SLS) al 0,22%, 900 ml

Método de medida: diferencia de absorbancia a una longitud de onda de 268 nm a una longitud de onda de 350 nm.

Velocidad de rotación de las paletas: 50 rpm

- 25 Número de muestras: n=1

Se tomaron fotografías con microscopio de polarización (x 100) de las formulaciones de los ejemplos de preparación 1C y 1D después del almacenamiento. La Fig. 2 muestra los resultados.

- 30 La Fig. 1 indica que solo la suspensión que contenía HPMC del Ejemplo de preparación 1D no mostró reducción en la tasa de disolución después del almacenamiento a 40°C durante 4 semanas. La Fig. 2 indica que una cantidad grande de tolvaptán cristalino se observó en la suspensión del Ejemplo de preparación 1C después del almacenamiento; sin embargo, no se observó tolvaptán cristalino en la suspensión del Ejemplo de preparación 1D. Esto revela que la adición de HPMC a la suspensión puede suprimir la cristalización del tolvaptán amorfo.

**Ejemplo de prueba 2 (Prueba de disolución de la formulación)**

**Ejemplo de preparación 2A (suspensión: sin adición de HPMC)**

- 35 Se añadieron xilitol (80 g) y goma de gelano (0,2 g) a agua purificada (79,5 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,02 g) a agua (9,58 g), y se disolvieron agitando bien (Disolución B). De forma separada, se añadió hidrato de ácido cítrico (0,6 g) al agua (29,4 g), y se disolvió agitando bien (Disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitando bien la mezcla, se añadieron a la misma partículas (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1 y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 2B (suspensión: 0,1% de HPMC)**

- 45 Se añadieron xilitol (80 g) y goma de gelano (0,2 g) a agua purificada (79,5 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,02 g) a agua (9,58 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (0,2 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (0,6 g) a agua (29,2 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partícula (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

50

**Ejemplo de preparación 2C (Suspensión: 0,3% de HPMC)**

Se añadieron xilitol (80 g) y goma de gelano (0,2 g) a agua purificada (79,5 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,02 g) a agua (9,58 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (0,6 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (0,6 g) a agua (28,8 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partícula (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

**10 Ejemplo de preparación 2D (suspensión: 1,0% de HPMC)**

Se añadieron xilitol (80 g) y goma de gelano (0,2 g) a agua purificada (79,5 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,02 g) a agua (9,58 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (2 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (0,6 g) a agua (27,4 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partícula (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

La Tabla 1 muestra la composición por componentes de las formulaciones preparadas en los Ejemplos de preparación 2A a 2D. Todas las figuras se expresan en % en peso.

Tabla 1

Componente	Ejemplo de preparación 2A 0% de HPMC	Ejemplo de preparación 2B 0,1% de HPMC	Ejemplo de preparación 2C 0,3% de HPMC	Ejemplo de preparación 2D 1,0% de HPMC
Polvo de tolvaptán SD	0,15	0,15	0,15	0,15
Xilitol	40,00	40,00	40,00	40,00
HPMC	0,00	0,10	0,30	1,00
Goma de gelano	0,10	0,10	0,10	0,10
Benzoato sódico	0,20	0,20	0,20	0,20
EDTA· 2Na	0,01	0,01	0,01	0,01
Hidrato de ácido cítrico	0,30	0,30	0,30	0,30
Agua purificada	59,24	59,14	58,94	58,24
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

Las formulaciones así preparadas de los Ejemplos de preparación 2A a 2D se sometieron a una prueba de disolución según el segundo método (método con paletas) de la prueba de disolución de la farmacopea japonesa, (i) inmediatamente después de la preparación, y (ii) después de 8 semanas de almacenamiento a un ciclo de 4 a 40°C cada día (almacenadas a 4°C durante 12 horas y 40°C durante 12 horas cada día). Las condiciones de la prueba de disolución fueron las mismas que aquellas en el ejemplo de prueba 1. (i) de la Fig. 3-1 y (ii) de la Fig. 3-2 muestran los resultados.

La Fig. 3-1 y la Fig. 3-2 indican que una reducción en la tasa de disolución del tolvaptán amorfo no se observó en las suspensiones (Ejemplos de preparación 2B, 2C y 2D) que contenían 0,1 a 1,0% de HPMC, incluso después del almacenamiento a un ciclo de 4 a 40°C cada día durante 8 semanas. En contraste, en la suspensión (Ejemplo de preparación 2A) que no contenía HPMC, no se observó una reducción en la tasa de disolución inmediatamente después de la producción; sin embargo, una reducción significativa en la tasa de disolución se observó después de 8 semanas de almacenamiento.

Se tomaron fotografías con microscopio de polarización (x100) de las formulaciones de los Ejemplos de preparación 2A y 2B después del almacenamiento. La Fig. 4 muestra los resultados.

La Fig. 4 indica que una gran cantidad de tolvaptán cristalino se observó en la suspensión del Ejemplo de preparación 2A después del almacenamiento; sin embargo, no se observó tolvaptán cristalino en la suspensión del

Ejemplo de preparación 2B (lo mismo aplica para los Ejemplos de preparación 2C y 2D). Esto reveló que la adición de 0,1 a 1,0% de HPMC a cada suspensión puede suprimir la cristalización de tolvaptán amorfo.

### Ejemplo de prueba 3 (goma de xantano usada en lugar de la goma de gelano en la suspensión)

#### Ejemplo de preparación 3A (suspensión: 0,5% de goma de xantano)

- 5 Se añadieron xilitol (80 g) y goma de xantano (1 g) al agua purificada (78,7 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,1 g) a agua (9,5 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (0,6 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (0,6 g) a agua (28,8 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partícula (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

La Tabla 2 muestra la composición por componentes de las formulaciones preparadas en el Ejemplo de preparación 3A. Todas las figuras se expresan en % en peso.

- 15 Tabla 2

Componente	Ejemplo de preparación 3A 0,5% de goma de xantano
Polvo de tolvaptán SD	0,15
Xilitol	40,0
HPMC	0,30
Goma de xantano	0,50
Benzoato sódico	0,20
EDTA· 2Na	0,05
Hidrato de ácido cítrico	0,30
Agua purificada	58,5
Total	100,0

- La formulación así preparada del Ejemplo de preparación 3A se sometió a una prueba de disolución según el segundo método (método con paletas) de la prueba de disolución de la farmacopea japonesa inmediatamente después de la producción, y después de 8 semanas y 12 semanas de almacenamiento a un ciclo de 4 a 40°C cada día. Las condiciones de la prueba de disolución fueron las mismas que aquellas en el Ejemplo de prueba 1. La Fig. 5 muestra los resultados.

La Fig. 5 indica que no se observó una reducción en la tasa de disolución del tolvaptán amorfo en la suspensión (Ejemplo de preparación 3A) en que la goma de xantano se usó en lugar de goma de gelano, incluso después del almacenamiento a un ciclo de 4 a 40°C cada día durante 12 semanas.

- 25 Se tomó una fotografía con microscopio de polarización (x100) de la formulación del Ejemplo de preparación 3A después del almacenamiento. La Fig. 6 muestra los resultados.

La Fig. 6 indica que no se observó tolvaptán cristalino en la suspensión del Ejemplo de preparación 3A después del almacenamiento. Esto revela que la cristalización del tolvaptán amorfo se suprimió en la suspensión en que se usó goma de xantano en lugar de goma de gelano.

### 30 Ejemplo de prueba 4 (Evaluación de HPMC y HPC en las partículas)

#### Ejemplo de preparación 4A (Suspensión: HPC-SD)

- Se añadieron xilitol (80 g), sucralosa (0,4 g) y goma de xantano (1 g) a agua purificada (78,3 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,04 g) a agua (9,56 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (1 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (1 g) a agua (28,0 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partículas (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán

SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

#### Ejemplo de preparación 4B (suspensión: HPMC-SD)

5 Se añadieron xilitol (80 g), sucralosa (0,4 g) y goma de xantano (1 g) a agua purificada (78,2 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,04 g) a agua (9,56 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (1 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (1 g) a agua (28,0 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partículas (0,4 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

La Tabla 3 muestra la composición por componentes de las formulaciones preparadas en los Ejemplos de preparación 4A y 4B. Todas las figuras se expresan en % en peso.

Tabla 3

Componente	Ejemplo de preparación 4A (HPC-SD)	Ejemplo de preparación 4B (HPMC-SD)
Polvo de tolvaptán SD (Tolvaptán:HPC = 2:1)	0,15	-
Polvo de tolvaptán SD (Tolvaptán:HPMC = 1:1)	-	0,20
xilitol	40,00	40,00
sucralosa	0,20	0,20
Goma de xantano	0,50	0,50
HPMC	0,50	0,50
Benzoato sódico	0,20	0,20
EDTA· 2Na	0,02	0,02
Hidrato de ácido cítrico	0,50	0,50
Agua purificada	57,93	57,88
Total	100,00	100,00

15 Las formulaciones así preparadas de los Ejemplos de preparación 4A y 4B se sometieron a una prueba de disolución según el segundo método (método con paletas) de la prueba de disolución de la farmacopea japonesa inmediatamente después de la producción, y después de 4 semanas y 8 semanas de almacenamiento a 40°C. Las condiciones de la prueba de disolución fueron las mismas que aquellas en el Ejemplo de prueba 1. Las Figs. 7 y 8 muestran los resultados.

20 Las Figs. 7 y 8 indican que la cristalización del tolvaptán amorfo se suprimió de forma eficaz en la suspensión que contenía partículas que incluían tolvaptán amorfo que contenía HPC, y la suspensión que contenía partículas que incluían tolvaptán amorfo que contenía HPMC después de 4 semanas de almacenaje a 40°C. En particular, se confirmó que la suspensión que contenía partículas que incluían tolvaptán amorfo que contenía HPMC podía mantener su tolvaptán amorfo aproximadamente el doble de tiempo que la suspensión que contenía partículas que incluían tolvaptán amorfo que contenía HPC.

#### Ejemplo de prueba 5 (disolución y perfil de PK)

##### Ejemplo de preparación 5A (comprimido, 3,75 mg)

30 Las partículas (28,2 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, lactosa (291,9 g), almidón de maíz (50,0 g) y celulosa cristalina (50,0 g) se mezclaron. La mezcla obtenida se introdujo en un secador por granulación de lecho fluidizado en caída (producido por Powrex Corporation, Multiplex MP-01). Usando una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-L) al 5% en p/p (200 g), se realizaron el granulado en lecho fluidizado y el secado para obtener gránulos. Se mezclaron hidroxipropilcelulosa (LH-11) con un bajo grado de

5 sustitución (22,5 g) y estearato de magnesio (5,0 g) con los gránulos resultantes para formar gránulos para la formación de comprimidos. Usando una máquina de formación de comprimidos continua rotatoria (producida por Kikusui Seisakusho Ltd., 12HUK-AWC) a una presión de formación de comprimidos de 1.000 kg y un número de rotación de 40 rpm, los gránulos se formaron en una forma plana con un diámetro de 6 mm y un peso de aproximadamente 91,5 mg, que incluían 3,75 mg de tolvaptán.

**Ejemplo de preparación 5B (suspensión: polvo de HPC-SD + 0,1% de goma de gelano)**

10 Se añadieron xilitol (80 g) y goma de gelano (0,2 g) a agua purificada (79,5 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,02 g) a agua (9,58 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (0,6 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (0,6 g) a agua (28,8 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partícula (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

15 **Ejemplo de preparación 5C (suspensión: polvo de HPC-SD + 0,5% de goma de xantano)**

20 Se añadieron xilitol (80 g), sucralosa (0,4 g) y goma de xantano (1 g) a agua purificada (78,3 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,04 g) a agua (9,56 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (1 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (1 g) a agua (28,0 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar la mezcla bien, se añadieron a la misma partículas (0,3 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenía tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 2:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 5D (suspensión: polvo de HPMC-SD + 0,5% de goma de xantano)**

25 Se añadieron xilitol (80 g), sucralosa (0,4 g) y goma de xantano (1 g) a agua purificada (78,2 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,4 g) y edetato sódico (EDTA-Na) (0,04 g) a agua (9,56 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (1 g) (HPMC; hipromelosa 2910) e hidrato de ácido cítrico (1 g) a agua (28,0 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Después de añadir la disolución B y la disolución C a la disolución A, y agitar bien la mezcla, se añadieron a la misma partícula (0,4 g) (producto seco por pulverización; polvo de tolvaptán SD) que contenía tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

La Tabla 4 muestra las composiciones por componentes de las formulaciones preparadas en los Ejemplos de preparación 5B a 5D. Todas las figuras se expresan en % en peso.

35 Tabla 4

Componente	Ejemplo de preparación 5B 0,1% de goma de gelano almacenado a 2 a 8°C durante 2 semanas	Ejemplo de preparación 5C 0,5% de goma de xantano almacenado a 2 a 8°C durante 2 semanas	Ejemplo de preparación 5D 0,5% de goma de xantano almacenado a 2 a 8°C durante 2 semanas
Polvo de tolvaptán SD (tolvaptán:HPC = 2:1)	0,15	0,15	-
Polvo de tolvaptán SD (tolvaptán:HPMC = 1:1)	-	-	0,20
xilitol	40,0	40,0	40,0
sucralosa	-	0,20	0,20
Goma de gelano	0,10	-	-
Goma de xantano	-	0,50	0,50
HPMC	0,30	0,50	0,50
Benzoato sódico	0,20	0,20	0,20
EDTA·2Na	0,01	0,02	0,02

Hidrato de ácido cítrico	0,30	0,50	0,50
Agua purificada	59,1	57,9	57,9
Total	100,0	100,0	100,0

## (1) Perfil de disolución

Después de que la formulación así preparada del Ejemplo de preparación 5A se almacenó a temperatura ambiente durante 2 años, o después de que las formulaciones así preparadas de los Ejemplos de preparación 5B a 5D se almacenaran a 2 a 8°C durante 2 semanas, se realizó una prueba de disolución según el segundo método (método con paleta) de la prueba de disolución de la farmacopea japonesa. Las condiciones de la prueba de disolución fueron las mismas que aquellas en el Ejemplo de prueba 1. La Fig. 9 muestra los resultados.

La Fig. 9 indica que la cristalización de tolvaptán amorfo se suprimió de forma eficiente y se mantuvo una alta tasa de disolución en las formulaciones de los Ejemplos de preparación 5B a 5D de la presente invención.

## 10 (2) Perfil PK

Cada una de las formulaciones así preparadas de los Ejemplos de preparación 5A a 5D se cargó en una cápsula de gelatina individual. Inmediatamente después de la administración oral forzada de la cápsula a un perro Beagle macho en ayunas, se administró oralmente de forma forzada una disolución acuosa de HCl 0,1N. 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración, aproximadamente 0,5 mL de sangre se recogieron desde una vena de una extremidad anterior. Las sangres recogidas se introdujeron cada una en tubos Separapid individuales, y se dejaron estar durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. La centrifugación se realizó entonces a 1800 x g durante 10 minutos para obtener sueros. Los sueros sanguíneos obtenidos se almacenaron a -20°C o menos hasta la medida. La concentración de tolvaptán en cada uno de los sueros obtenidos se midió por LC-MS/MS.

La Fig. 10 indica que las formulaciones de los Ejemplos de preparación 5B a 5D de la presente invención mostraron casi el mismo perfil PK que los comprimidos (control). Por consiguiente, se consideró que no había casi cristalización de tolvaptán amorfo provocada por la administración de fármacos.

**Ejemplo de prueba 6 (Prueba de disolución y prueba de uniformidad de contenido de la formulación de suspensión)****Ejemplo de preparación 6A (suspensión: polvo SD que contenía tolvaptán solo, 0% de HPMC)**

Se añadieron sucralosa (0,6 g) e hidrato de ácido cítrico (1,5 g) a agua purificada (282,6 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,6 g) y edetato sódico (0,06 g) a agua (14,34 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). Un líquido (79,92 g) obtenido añadiendo disolución B a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Las partículas de tolvaptán amorfo (producto seco por pulverización: polvo SD que contenía tolvaptán solo) (0,08 g) se añadieron al mismo y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6B (suspensión: polvo SD que contenía tolvaptán solo, 1% de HPMC)**

Se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910: TC-5E) (3 g), sucralosa (0,6 g) e hidrato de ácido cítrico (1,5 g) a agua purificada (279,6 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,6 g) y edetato sódico (0,06 g) a agua (14,34 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). Un líquido (79,92 g) obtenido añadiendo disolución B a disolución A, y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas de tolvaptán amorfo (producto seco por pulverización; polvo SD que contenía tolvaptán solo) (0,08 g), y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6C (suspensión: polvo SD que contenía tolvaptán solo, 3% de HPMC)**

Se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910: TC-5E) (9 g), sucralosa (0,6 g), e hidrato de ácido cítrico (1,5 g) a agua purificada (273,6 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,6 g) y edetato sódico (0,06 g) a agua (14,34 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). Un líquido (79,92 g) obtenido añadiendo disolución B a disolución A y agitando la mezcla bien se pesó en un recipiente diferente; y se añadieron al mismo partículas de tolvaptán amorfo (producto seco por pulverización; polvo SD que contenía tolvaptán solo) (0,08 g), y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6D (suspensión: polvo SD de tolvaptán/HPC-SL, 1% de HPMC)**

Se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910: TC-5E) (3 g), sucralosa (0,6 g) e hidrato de ácido cítrico (1,5 g) a agua purificada (279,3 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,6 g) y edetato sódico (0,06 g) a agua (14,34 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). Un líquido (79,84 g) obtenido añadiendo disolución B a disolución A y agitando bien la mezcla se

pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/HPC-SL) (0,16 g) (0,08 g como tolvaptán) que contenía tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilcelulosa (HPC; HPC-SL) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6E (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 0,9% de HPMC)**

5 Se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (2,7 g), sucralosa (0,6 g) e hidrato de ácido cítrico (1,5 g) a agua purificada (279,6 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (0,6 g) y edetato sódico (0,06 g) a agua (14,34 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). Un líquido (79,84 g) obtenido añadiendo disolución B a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,16 g) (0,08 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6F (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 30% de sorbitol)**

15 Se añadieron sorbitol (180 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (297,6 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B y disolución C a disolución A y agitando la mezcla bien se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas que contenían tolvaptán amorfo (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6G (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 45% de sorbitol)**

25 Se añadieron sorbitol (270 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (207,6 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B y disolución C a disolución A y agitando la mezcla bien se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6H (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC; 60% de sorbitol)**

35 Se añadieron sorbitol (360 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (117,6 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B y disolución C a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6I (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 45% de sorbitol)**

45 Se añadieron sorbitol (270 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (207,48 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a la disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6J (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 0% de sorbitol)**

55 Se añadieron goma de gelano (0,6 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (476,88 g), y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien

(disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6K (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 0% de sorbitol)**

Se añadieron carragenano (3 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (474,48 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6L (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 0% de sorbitol, 0,5% de polímero de carboxivinilo)**

Se añadieron polímero de carboxivinilo (3 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (474,48 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6M (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 0% de sorbitol, 0,5% de goma de xantano)**

Se añadieron goma de xantano (3 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (474,48 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6N (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 15% de sorbitol, 0,3% de goma de xantano)**

Se añadieron sorbitol (90 g), goma de xantano (1,8 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (385,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a la disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6O (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 15% de sorbitol, 0,5% de goma de xantano)**

Se añadieron sorbitol (90 g), goma de xantano (3 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (384,48 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a la disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6P (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 30% de sorbitol, 0,3% de goma de xantano)**

5 Se añadieron sorbitol (180 g), goma de xantano (1,8 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (295,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a la disolución A, y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6Q (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 30% de sorbitol, 0,5% de goma de xantano)**

15 Se añadieron sorbitol (180 g), goma de xantano (3 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (294,48 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g), y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6R (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 45% de sorbitol, 0,5% de goma de xantano)**

25 Se añadieron sorbitol (270 g), goma de xantano (3 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (204,48 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g), y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g) y se disolvieron agitando bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a la disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

**Ejemplo de preparación 6S (suspensión: polvo SD de tolvaptán/TC-5E, 1% de HPMC, 45% de sorbitol, 0,1% de goma de xantano)**

35 Se añadieron sorbitol (270 g), goma de xantano (0,6 g) y sucralosa (1,2 g) a agua purificada (206,88 g) y se disolvieron agitando bien (disolución A). De forma separada, se añadieron benzoato sódico (1,2 g) y edetato sódico (0,12 g) a agua (28,68 g) y se disolvieron agitando bien (disolución B). De forma separada, se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) (6 g) e hidrato de ácido cítrico (3 g) a agua (81 g) y se disolvieron agitado bien (disolución C). Un líquido (249,5 g) obtenido añadiendo disolución B, disolución C y aroma de cereza (0,12 g) a la disolución A y agitando bien la mezcla se pesó en un recipiente diferente. Se añadieron al mismo partículas (producto seco por pulverización; polvo SD de tolvaptán/TC-5E) (0,5 g) (0,25 g como tolvaptán) que contenían tolvaptán amorfo que incluía tolvaptán e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; hipromelosa 2910:TC-5E) en una relación en peso de 1:1, y se dispersaron agitando bien.

45 La tabla 5 muestra las composiciones por componentes de las formulaciones preparadas en los Ejemplos de preparación 6A a 6S. Todas las figuras se expresan en % en peso.

Tabla 5

Ejemplo de preparación		5A	5B	5C	5D	5E	5F	5G	5H	5I	5J	5K	5L	5M	5N	5O	5P	5Q	5R	5S	
Composición por componentes [% en peso]	Ingrediente activo (tolvaptán)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
		0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tasa de disolución (valor a 60 min) [%]		7,6	96,4	98,8	106,3	101,6	96,1	90,2	90,0	93,2	95,1	95,2	86,9	89,6	93,0	90,3	92,2	94,1	89,7	93,7	
		89,9	97,0	97,0	103,6	105,1	95,6	97,4	98,5	98,2	92,7	95,8	77,0	93,7	94,1	90,3	94,5	94,1	92,0	93,1	
		94	97,6	97,0	98,9	100,4	92,6	92,0	92,3	95,5	86,3	95,8	85,1	93,7	89,4	89,7	92,2	94,7	91,3	91,3	
		7,6	96,4	98,8	106,3	101,6	96,1	90,2	90,0	93,2	95,1	95,2	86,9	89,6	93,0	90,3	92,2	94,1	89,7	93,7	
		89,9	97,0	97,0	103,6	105,1	95,6	97,4	98,5	98,2	92,7	95,8	77,0	93,7	94,1	90,3	94,5	94,1	92,0	93,1	
		94	97,6	97,0	98,9	100,4	92,6	92,0	92,3	95,5	86,3	95,8	85,1	93,7	89,4	89,7	92,2	94,7	91,3	91,3	
		1 S																			
		2 S																			

(1) Resultados de la prueba de disolución

Las formulaciones así preparadas de los Ejemplos de preparación 6A a 6S se sometieron a una prueba de disolución según el segundo método (método con paletas) de la prueba de disolución de la farmacopea japonesa inmediatamente después de la producción, y después de 1 semana y 2 semanas de almacenamiento a 5°C. Las condiciones de la prueba de disolución fueron las mismas que aquellas en el Ejemplo de prueba 1. La Fig. 11 muestra el perfil de disolución del Ejemplo de preparación 6A. La Tabla 5 muestra los resultados de medida de la tasa de disolución del valor de 60 min.

La Fig. 11 indica que la tasa de disolución se redujo notablemente cuando la suspensión (ejemplo de preparación 6A) que no contenía HPMC en la formulación se almacenó a 5°C durante 1 semana. En contraste, se confirmó a partir de la Tabla 5 que en las formulaciones de los Ejemplos de preparación 6B a 6S de la presente invención, que se almacenaron a 5°C durante 2 semanas, la cristalización de tolvaptán amorfo se suprimió de forma eficaz y se mantuvo una alta tasa de disolución.

(2) Resultados de la prueba de uniformidad de contenido

Cada una de las formulaciones de los Ejemplos de preparación 6I y 6R preparados como anteriormente se pesó en un vial Mighty de 50 mL en una cantidad de aproximadamente 40 g. Después de realizar la re-suspensión agitando bien el vial, la formulación se pesó cuidadosamente en una cantidad de 2 g de cada una de las partes superior, media e inferior de la región central del vial para medir el contenido de tolvaptán (producto inmediatamente después de la preparación) usando un cromatógrafo líquido de alta velocidad (HPLC). Cada una de las formulaciones restantes se dejó estar a 5°C durante 3 días; después, sin agitación (re-suspensión), la formulación se pesó cuidadosamente en una cantidad de 2 g a partir de cada una de las partes superior, media e inferior de la región central del vial. De la misma manera que anteriormente, el contenido de tolvaptán (un producto almacenado a 5°C durante 3 días) se midió. La Fig. 12 (a) y (b) muestran la apariencia y contenido de la formulación inmediatamente después de la preparación y la formulación almacenada a 5°C durante 3 días. Notar que el contenido de tolvaptán medido se indica como un porcentaje en base al caso en que el contenido de tolvaptán en la formulación es 0,1% en peso.

La Fig. 12 indica que en la suspensión (Ejemplo de preparación 6I) que no contiene goma de xantano, las partículas de tolvaptán amorfo aparecieron después del almacenamiento a 5°C durante 3 días, y el contenido de tolvaptán en la parte superior fue alto. En contraste, en la suspensión (Ejemplo de preparación 6R) que contenía 0,5% de goma de xantano, el contenido de tolvaptán permaneció aproximadamente igual incluso después del almacenamiento a 5°C durante 3 días, y se confirmó que estaba asegurada la uniformidad de contenido.

Tabla 6

Inmediatamente después de la preparación

		6I 0% de goma de xantano	6R 0,5% de goma de xantano
Contenido de tolvaptán (%)	superior	101,6	100,1
	medio	100,1	99,5
	inferior	98,3	100,3

Tabla 7

5°C, Después de 3 días

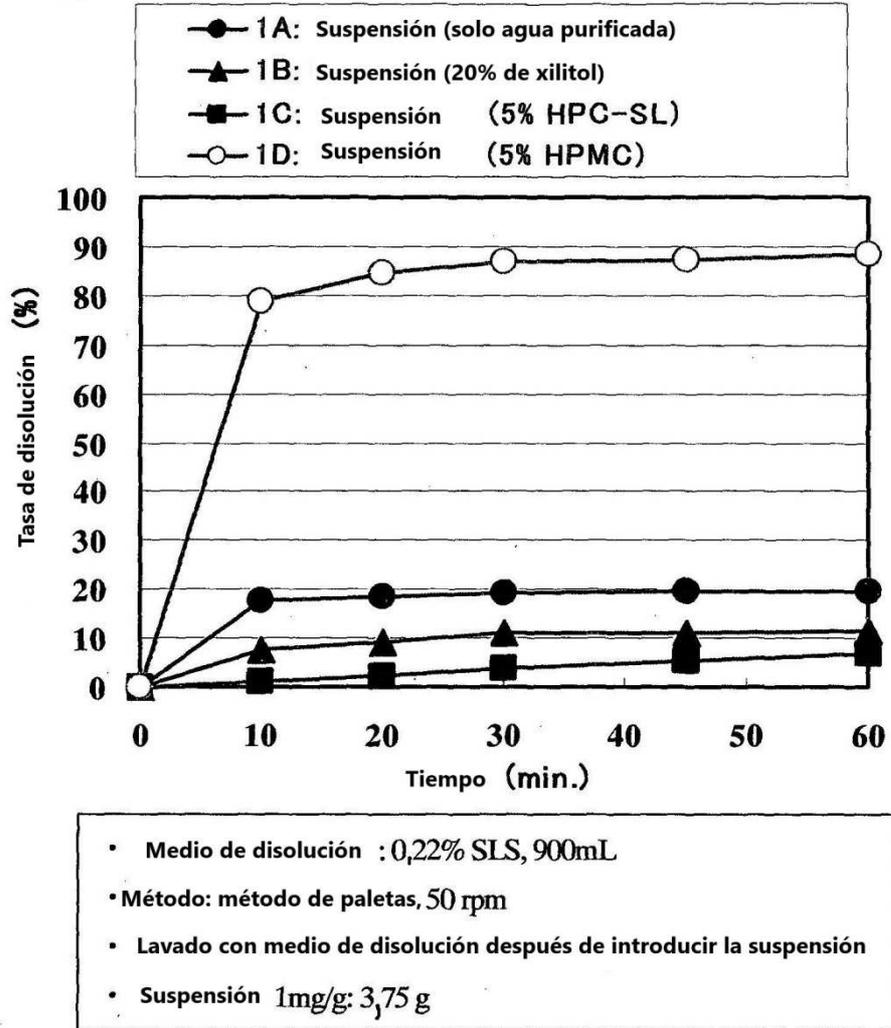
		6I 0% de goma de xantano	6R 0,5% de goma de xantano
Contenido en tolvaptán (%)	Superior	211,1	101,1
	medio	42,2	100,3
	inferior	35,8	101,2

**REIVINDICACIONES**

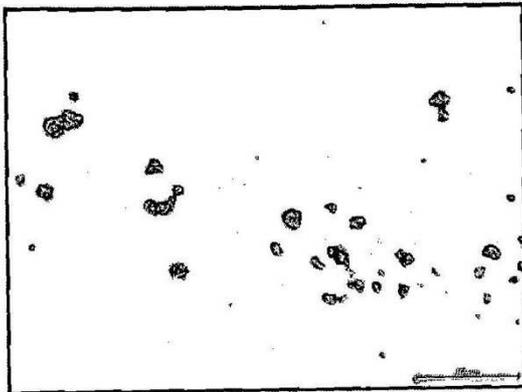
1. Una suspensión para administración oral, que comprende:
  - (a) partículas que contienen tolvaptán amorfo;
  - (b) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y
  - 5 (c) un disolvente.
2. La suspensión para administración oral según la reivindicación 1, en la que la cantidad de la HPMC (b) es 0,1 a 25% en peso en base al peso total de la suspensión para la administración oral.
3. La suspensión para administración oral según la reivindicación 1 o 2, en la que la HPMC (b) tiene una viscosidad de 1 a 4000 mPa·s en una disolución acuosa al 2% a 20°C.
- 10 4. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad de las partículas que contienen tolvaptán amorfo (a) es 0,01 a 5% en peso en base al peso total de la suspensión para administración oral.
5. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las partículas que contienen tolvaptán amorfo (a) contienen tolvaptán amorfo y opcionalmente un polímero.
- 15 6. La suspensión para administración oral según la reivindicación 5, en la que el polímero es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
7. La suspensión para administración oral según la reivindicación 5 o 6, en la que la relación en peso del tolvaptán al polímero en las partículas que contienen tolvaptán amorfo (a) es 1:0 a 1:4.
- 20 8. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el disolvente (c) es agua.
9. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además (d) un agente de suspensión y/o (e) un edulcorante.
10. La suspensión para administración oral según la reivindicación 9, en la que el agente de suspensión (d) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en goma de xantano, goma de gelano, carragenano, polímeros de carboxivinilo, y carboximetilcelulosa sódica.
- 25 11. La suspensión para administración oral según la reivindicación 9 o 10, en la que el edulcorante (e) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, eritritol, sacarosa, sucralosa, aspartama, acesulfamo potásico, sacarina, taumatina, extractos de estevia, trehalosa, lactosa, maltosa, glucosa y glicerina.
- 30 12. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de ajuste de pH, conservantes, estabilizantes y agentes aromatizantes.
13. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que está en forma de un jarabe.
- 35 14. Un método para producir una suspensión para administración oral, comprendiendo el método dispersar uniformemente partículas que contienen tolvaptán amorfo en una suspensión acuosa que contiene HPMC o una disolución acuosa que contiene HPMC.
15. El método según la reivindicación 14, en el que la cantidad de la HPMC es 0,1 a 25% en peso en base al peso total de la suspensión para administración oral.
- 40 16. La suspensión para administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar como un fármaco para prevenir, reducir o tratar la hiponatremia, enfermedad renal poliquística, retención de fluidos corporales en el fallo cardiaco, o retención de fluidos corporales en la cirrosis hepática.

[Fig. 1]

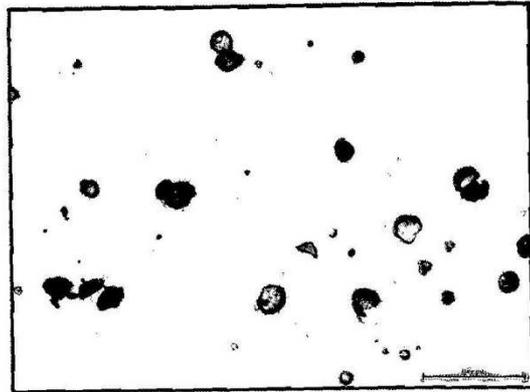
Almacenaje a 40°C durante 4 semanas



[Fig. 2]



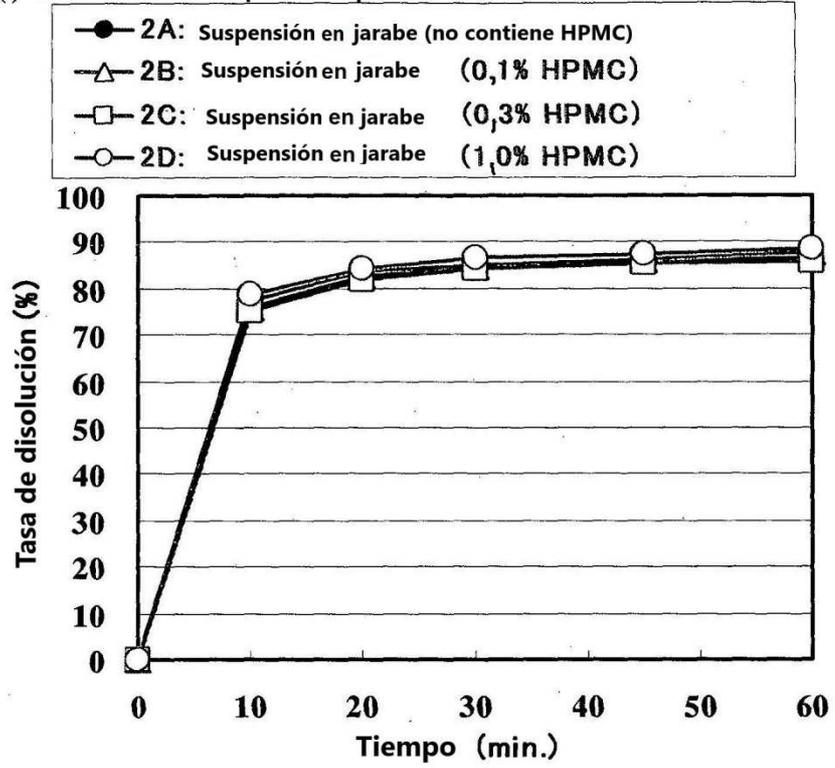
**Cristalización**  
Microscopio polarizador  
Fotografía x100  
Ejemplo de preparación 1C  
(después del almacenamiento)



**Permanece amorfo**  
microscopio polarizador  
Fotografía x100  
Ejemplo de preparación 1D  
(después de almacenamiento)

[Fig. 3-1]

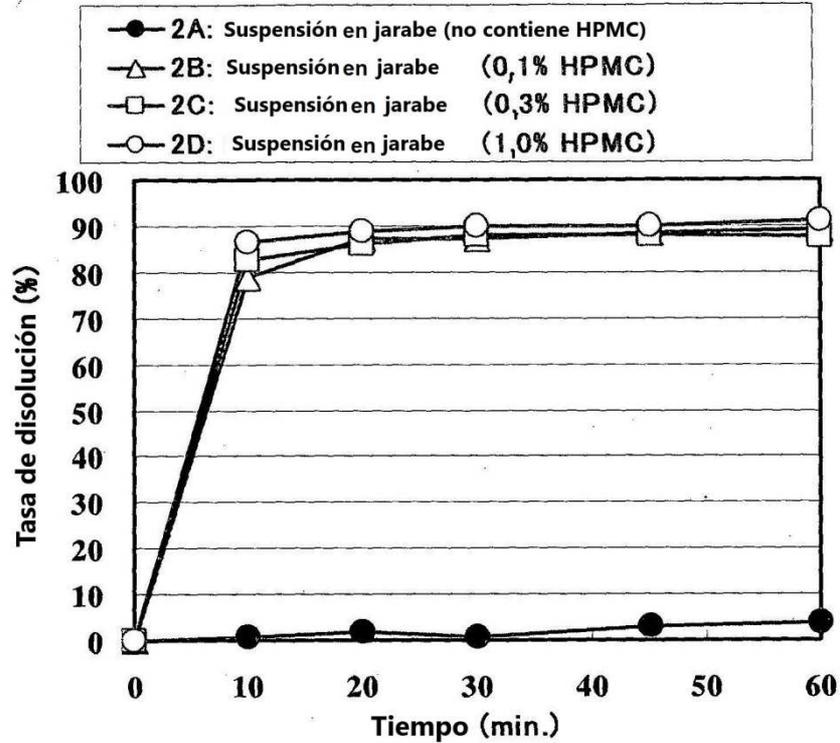
(i) Inmediatamente después de la producción



- Medio de disolución: 0,22% SLS, 900 mL
- Método: método de paletas. 50 rpm
- Introducido después de diluirse con medio de disolución de antemano (Suspensión 1 mg/g: 3,75 g)

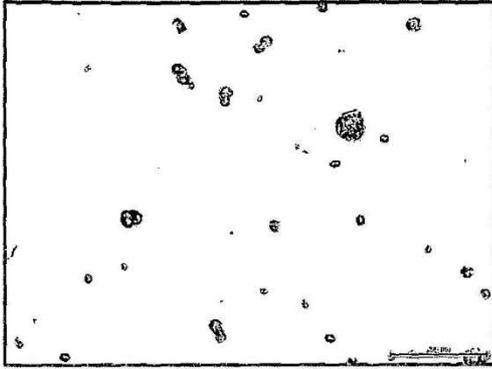
[Fig. 3-2]

(ii) Después del almacenamiento a un ciclo de 4°C-40°C/día durante 8 semanas



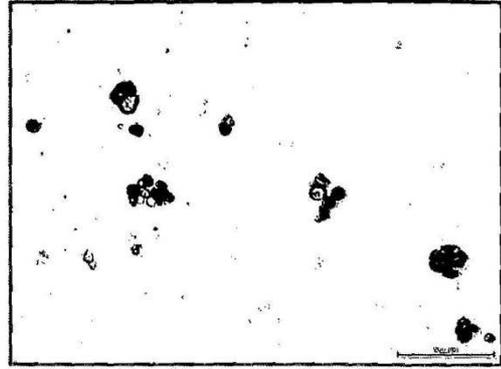
- Medio de disolución: 0,22% SLS, 900mL
- Método: método con paletas, 50 rpm
- Introducido después de diluirse con medio de disolución de antemano  
(Suspensión 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 4]



**Cristalización**

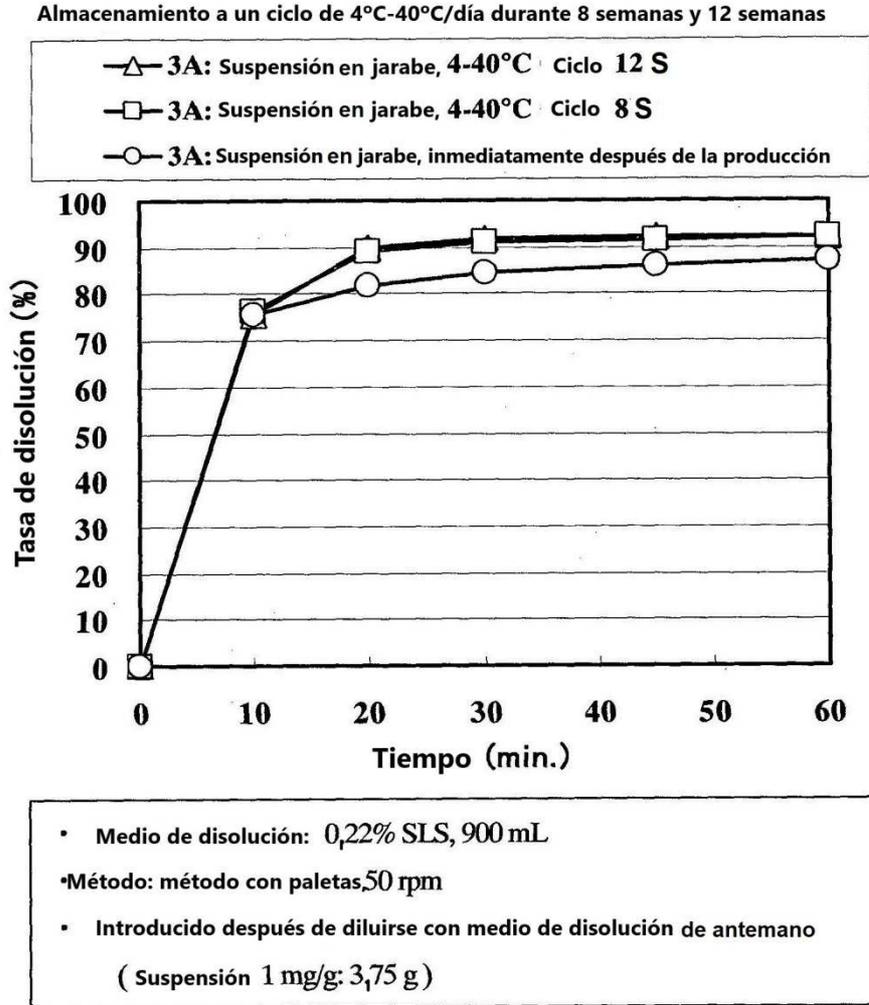
Microscopio polarizante  
Fotografía x100  
Ejemplo de preparación 2A  
(después del almacenamiento)



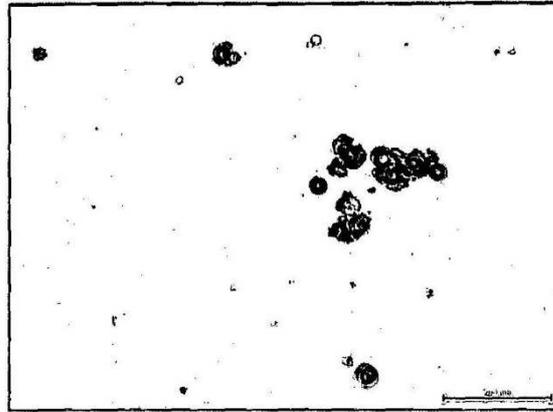
**Permanece amorfo**

Microscopio polarizante  
Fotografía x 100  
Ejemplo de preparación 2B  
(después del almacenamiento)

[Fig. 5]



[Fig. 6]



**Permanece amorfo**

Fotografía con microscopio polarizante x100

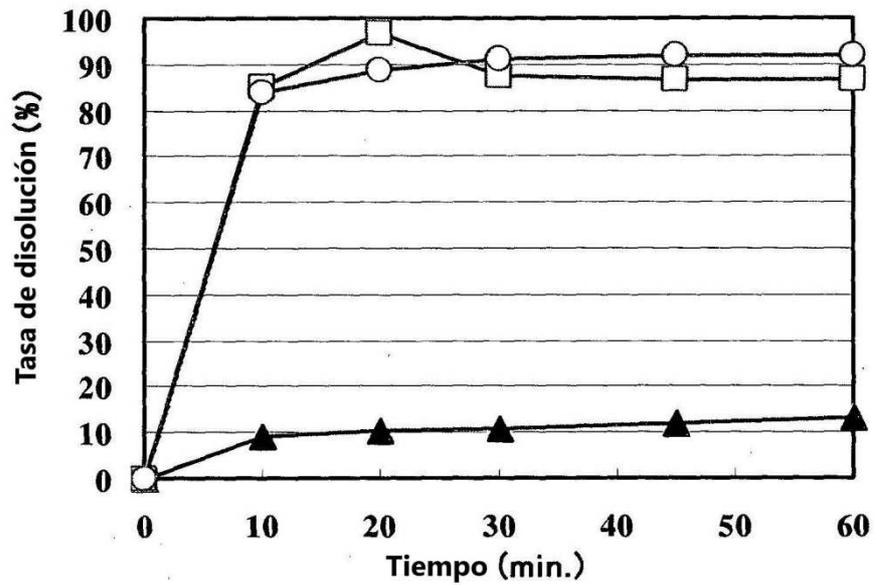
Ejemplo de preparación 3A

(después del almacenamiento durante 12S)

[Fig. 7]

HPC-SD, Almacenamiento a 40°C durante 4 semanas u 8 semanas

▲ 4A: Suspensión en jarabe (HPC-SD), 40°C, 8 S  
 □ 4A: Suspensión en jarabe (HPC-SD), 40°C, 4 S  
 ○ 4A: Suspensión en jarabe (HPC-SD), inmediatamente después de la producción

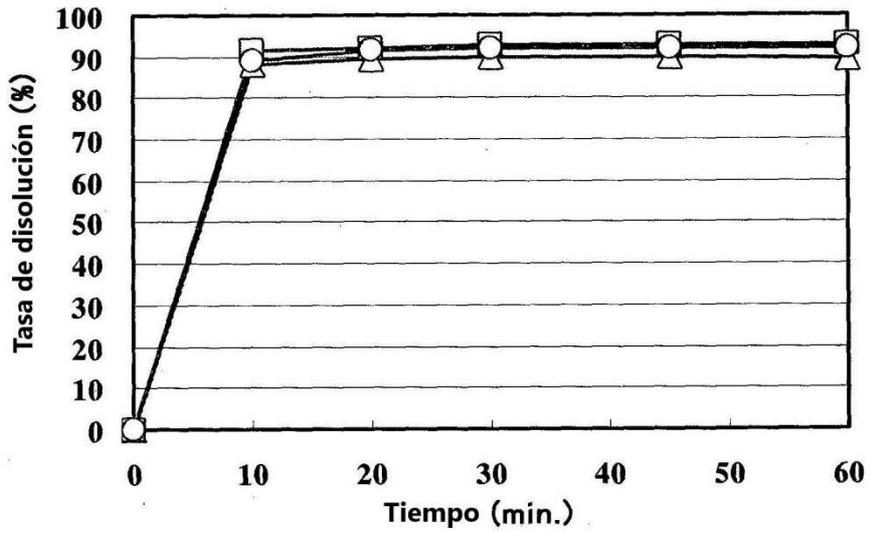


- Medio de disolución: 0,22% SLS, 900 mL
- Método: método con paletas, 50 rpm
- Introducido después de diluirse con medio de disolución de antemano (Suspensión 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 8]

**HPMC-SD, Almacenamiento a 40°C durante 4 semanas u 8 semanas**

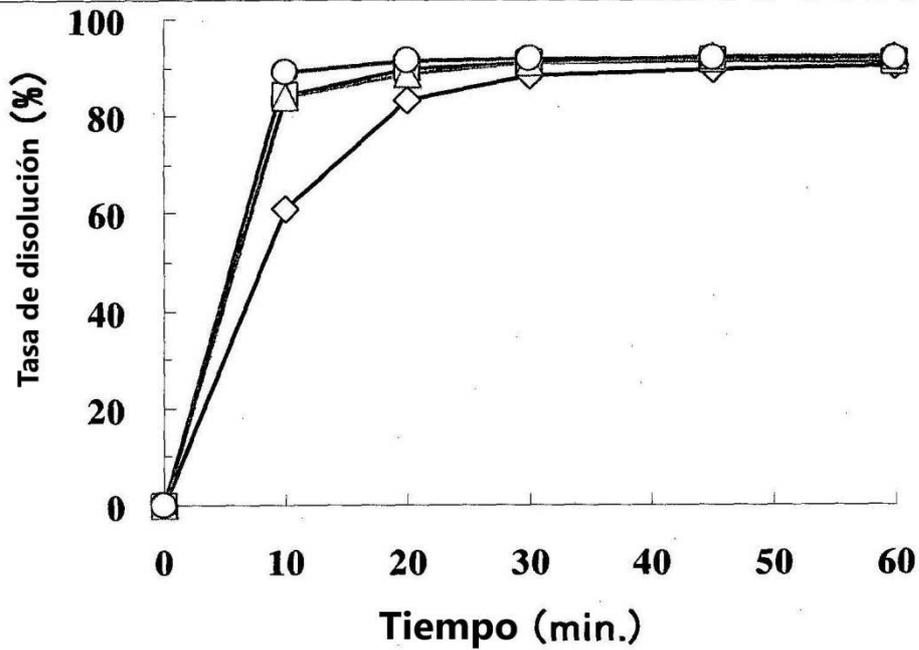
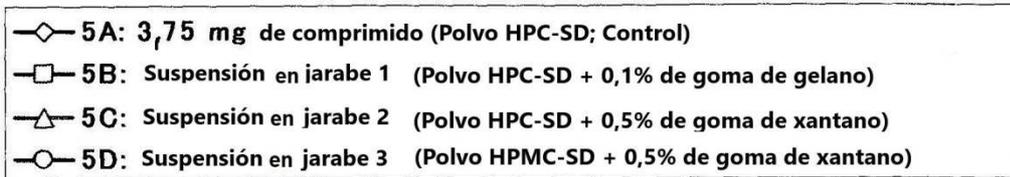
- △— 4B: Suspensión en jarabe (HPMC-SD), 40°C, 8 S
- 4B: Suspensión en jarabe (HPMC-SD), 40°C, 4 S
- 4B: Suspensión en jarabe (HPMC-SD), inmediatamente después de la producción



- Medio de disolución: 0,22% SLS, 900 mL
- Método: método con paletas, 50 rpm
- Introducido después de diluirse con medio de disolución de antemano  
( Suspensión 1 mg/g; 3,75 g )

[Fig. 9]

(1) Perfiles de disolución

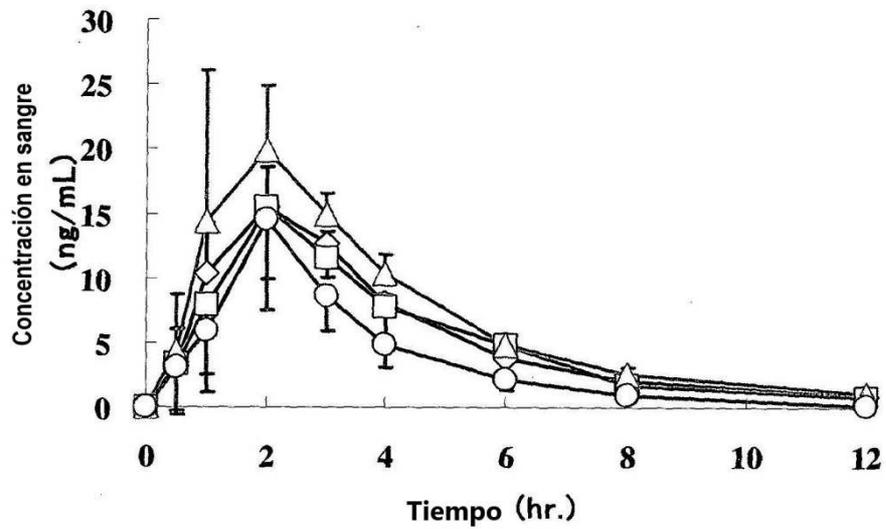


- Medio de disolución: 0,22% SLS, 900 mL
- Método: método con paletas, 50 rpm
- Introducido después de diluirse con medio de disolución de antemano  
(Suspensión en jarabe 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 10]

(2) Perfiles de PK

- ◇— 5A: 3,75 mg de comprimido (Polvo HPC-SD; control)
- 5B: Suspensión en jarabe 1 (Polvo HPC-SD + 0,1% de goma de gelano)
- △— 5C: Suspensión en jarabe 2 (Polvo HPC-SD + 0,5% de goma de xantano)
- 5D: Suspensión en jarabe 3 (Polvo HPMC-SD + 0,5% de goma de xantano)

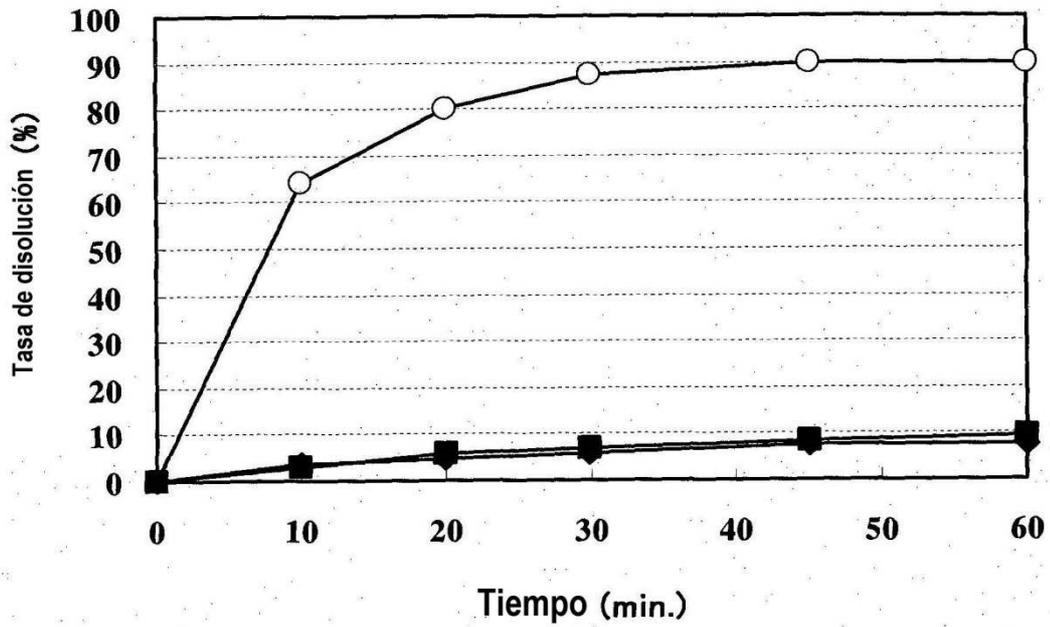


Perros en ayunas (n=3; Media ± DE)		
(frente a comprimido) C <sub>max</sub>	ABC	
Jarabe 1	102%	96%
Jarabe 2	137%	128%
Jarabe 3	100%	66%

[Fig. 11]

Suspensión que contiene polvo SD que contiene tolvaptán solo

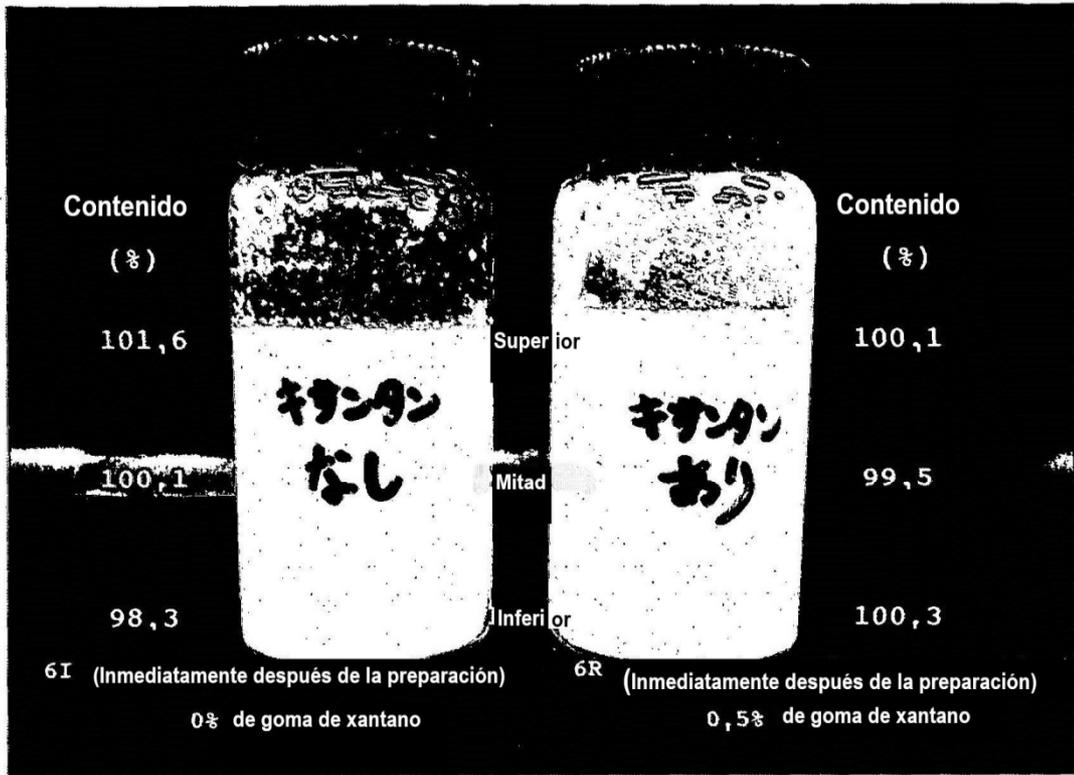
- 6A : Polvo SD que contiene tolvaptán solo; inmediatamente después de la producción
- 6A : Polvo SD que contiene tolvaptán solo; 5°C, 1 S
- ◆ 6A : Polvo SD que contiene tolvaptán solo; 5°C, 2 S



- Medio de disolución: 0,22% SLS, 900 mL
- Método: método con paletas, 50 rpm
- Introducido después de diluirse con medio de disolución de antemano  
( Suspensión 1 mg/g: 3,75 g )

[Fig. 12]

(a)



(b)

