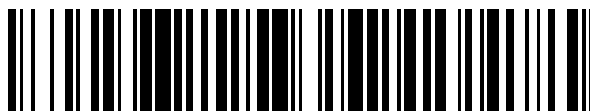


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 673**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016** **PCT/JP2016/060745**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016** **WO16159267**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016** **E 16773147 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 3278801**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene mirabegrón**

30 Prioridad:

31.03.2015 JP 2015073911

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2020

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es:

TAKAE, SEIJI;
SAKAI, TOSHIRO;
KASASHIMA, YUKI;
ANSEI, YURINA y
KIYOTA, TSUYOSHI

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 760 673 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene mirabegrón

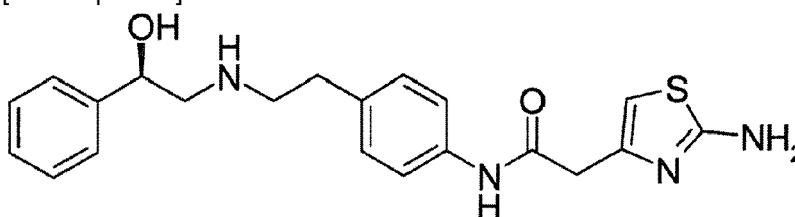
5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende mirabegrón. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno, un espesante y una sustancia hidrófoba, en la que la sustancia hidrófoba es estearato de magnesio y/o estearato de calcio.

Antecedentes de la técnica

Mirabegrón tiene la siguiente fórmula estructural química:

[Fórm. quím. 1]



Mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad agonista del receptor β_3 -adrenérgico, y se sabe que es útil como agente terapéutico para la vejiga hiperactiva (documentos de patente 1 a 3). Los comprimidos que contienen mirabegrón ya se han comercializado y se venden en Japón como "Betanis (marca registrada) comprimido de 25 mg" y "Betanis (marca registrada) comprimido de 50 mg".

Se sabe que la farmacocinética varía dependiendo de la presencia o ausencia de la ingesta de alimentos en estudios clínicos llevados a cabo en la fase de desarrollo de mirabegrón (documento de patente 4). Cuando la farmacocinética varía dependiendo de la presencia o ausencia de la ingesta de alimentos, inevitablemente, afecta a sus efectos. Particularmente en medicina, si se produce un efecto diferente de la predicción, dado que se considera que puede conducir a situaciones inesperadas, es necesario predecir determinados efectos. Por tanto, se demanda en gran medida el desarrollo de un fármaco en el que se minimiza la variación en la farmacocinética dependiendo de la presencia o ausencia de la ingesta de alimentos. Se sabe que la variación en la farmacocinética dependiendo de la presencia o ausencia de la ingesta de alimentos en mirabegrón puede reducirse controlando la liberación del fármaco usando diversos aditivos (documento de patente 4).

Las formulaciones que se comercializan actualmente son comprimidos, y por tanto, se desea el desarrollo de diversas formas de dosificación, tales como líquidos y disoluciones o similares, desde el punto de vista del cumplimiento adicional de la dosificación de fármacos de un paciente, o similares.

Se conoce como un líquido de liberación modificado, una composición farmacéutica, tal como gránulos (suspensión) o similares, que contiene un sulfato de alquilo de mirabegrón (documento de patente 5).

Por otro lado, en el campo médico, por ejemplo, una preparación lista para suspender se prepara en instalaciones médicas, y se trae de vuelta a un domicilio general, y se toma según la dosificación y la administración. Cuando una preparación lista para suspender se prepara en instalaciones médicas, es deseable que una suspensión en la que se disuelve un espesante (por ejemplo, goma xantana) se prepare en un plazo de tiempo apropiado. Cuando la preparación se trae de vuelta a un domicilio y se toma, dado que la suspensión se vuelve a suspender antes de la medicación y se divide una dosis predeterminada, es deseable mantener el estado suspendido durante un periodo de tiempo apropiado.

Cuando una preparación lista para suspender se suspende en un disolvente, tal como agua, un espesante tiende a estar en un estado grumoso, y dado que un espesante en el estado grumoso no está completamente hidratado, el espesante puede no ser capaz de demostrar completamente su función.

Por ejemplo, como un método de prevención de que la goma xantana esté en un estado grumoso, con el fin de mejorar el desarrollo de la viscosidad y potenciar la solubilidad cuando se disuelve la goma xantana, se propone una invención relacionada con una composición, en la que se unen sales metálicas a la superficie de la goma xantana, y como resultado, la disolución de la superficie se controla modificando la superficie de la goma xantana, y se mejoran las propiedades de dispersión de la goma xantana en agua (documento de patente 6).

Para proporcionar un líquido viscoso, sin la formación de grumos no disueltos de polvo, incluso a temperatura

normal, se propone una invención relacionada con un alimento en polvo que ayuda a la administración que contiene un polímero aniónico y un agente preventivo de grumos no disueltos de polvo, tal como hidrogenocarbonato de sodio o similares (documento de patente 7).

5 Se divulga una composición en polvo que contiene un agente gelificante para preparar alimentos de tipo sol o de tipo gel, caracterizada por contener polvo de material que contiene calcio insoluble en agua, que funciona como agente preventivo de grumos no disueltos de harina (documento de patente 8).

10 Sin embargo, los documentos de patente 6 a 8 no divulgan mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera adicional, los documentos de patente 6 a 8 divulgan invenciones relacionadas con alimentos, pero no divulgan ninguna invención relacionada con medicamentos.

15 Por tanto, todavía existe margen de mejora para proporcionar una composición farmacéutica que contiene mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que no genere grumos no disueltos, incluso cuando una preparación lista para suspender se prepara usando un disolvente, tal como agua o similares.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

- 20 [Documento de patente 1] documento WO 2004/041276
[Documento de patente 2] documento WO 99/20607
25 [Documento de patente 3] documento WO 03/037881
[Documento de patente 4] documento WO 2010/038690
[Documento de patente 5] documento WO 2013/147134
30 [Documento de patente 6] patente japonesa n.º 3930897
[Documento de patente 7] publicación de patente japonesa sin examinar (Kokai) n.º 2003-104912
35 [Documento de patente 8] publicación de patente japonesa sin examinar (Kokai) n.º 2005-304378

Sumario de invención

Problema técnico

40 Con respecto a una composición farmacéutica lista para suspender, dado que se mezcla con un disolvente en el campo médico o en casa, existe la preocupación con respecto a la formación de grumos no disueltos dependiendo del método de agitación. Debido a que existe la posibilidad de que una suspensión en la que se forman grumos no disueltos pueda afectar no sólo a la facilidad de la toma sino también a la eficacia del fármaco, se desea una
45 composición capaz de dispersar una composición farmacéutica con agitación simple, sin usar ningún instrumento especial.

Por tanto, los objetos de la presente invención son:

- 50 (1) proporcionar un líquido (suspensión) de liberación modificado que contiene mirabegrón,
(2) proporcionar una composición farmacéutica lista para suspender que contiene mirabegrón, y
(3) proporcionar una composición farmacéutica que contiene mirabegrón que no genere grumos no disueltos, incluso
55 cuando se suspenda en el momento de su uso.

Solución al problema

60 Los presentes inventores centraron su atención en la mejora de la generación de grumos no disueltos cuando se suspenden en el momento de su uso, realizaron estudios intensivos y completaron la presente invención.

La presente invención proporciona:

- 65 [1] una composición farmacéutica que comprende un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno, un espesante y una sustancia hidrófoba, en la que la sustancia hidrófoba es estearato de magnesio y/o estearato de calcio,

[2] la composición farmacéutica del punto [1], en la que el contenido de la sustancia hidrófoba es del 0,5% en peso al 35% en peso con respecto al peso del espesante,

5 [3] la composición farmacéutica del punto [1] o [2], en la que el espesante es un miembro o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en goma xantana, goma guar, goma garrofin, goma gellan, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carragenano, metilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y poli(alcohol vinílico),

10 [4] la composición farmacéutica de uno cualquiera de los puntos [1] a [3], en la que el espesante es goma xantana,

[5] la composición farmacéutica de uno cualquiera de los puntos [1] a [4], en la que el contenido del espesante es del 1% en peso al 70% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica,

15 [6] la composición farmacéutica de uno cualquiera de los puntos [1] a [5], en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica lista para suspender,

[7] la composición farmacéutica de uno cualquiera de los puntos [1] a [6], en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para administración oral,

20 [8] la composición farmacéutica de uno cualquiera de los puntos [1] a [7], en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para tratar un miembro o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en necesidad imperiosa de orinar, polaquiuria, incontinencia urinaria imperiosa e hiperactividad del detrusor neuropático, que está asociados con la vejiga hiperactiva,

25 [9] un uso de una sustancia hidrófoba seleccionada del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio y una combinación de ambos, para evitar que se formen grumos no disueltos en la preparación de una composición farmacéutica que contiene un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno y un espesante.

30 **Efectos ventajosos de la invención**

Según la composición farmacéutica de la presente invención, puede proporcionarse un líquido (suspensión) de liberación modificado que contiene mirabegrón, y al hacer que mirabegrón sea un líquido (suspensión) de liberación modificado, un paciente que necesita un ajuste de la dosis puede tomarla, tal como un niño, y se mejora el cumplimiento de la dosificación de fármacos. Según la composición farmacéutica de la presente invención, la composición farmacéutica puede dispersarse con agitación simple, sin usar ningún instrumento especial, cuando se suspende en el momento de su uso, y puede inhibirse la generación de grumos no disueltos.

40 **Breve descripción de los dibujos**

[Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las suspensiones del ejemplo 1 y ejemplo comparativo 1 en ácido clorhídrico 0,1 N.

45 [Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las suspensiones de los ejemplos 4, 10 y 11 en una disolución de tampón de fosfato, pH 6,8 (Farmacopea Estadounidense).

[Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las suspensiones de los ejemplos 4, 10 y 11 en una disolución de tampón de fosfato, pH 6,8 (Farmacopea Europea).

50 [Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las suspensiones de los ejemplos 4, 10 y 11 en ácido clorhídrico 0,1 N.

55 [Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las suspensiones de los ejemplos 4, 10 y 11 en una disolución de tampón de acetato, pH 4,5.

[Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las suspensiones de los ejemplos 4, 10 y 11 en agua.

60 **Descripción de las realizaciones**

Las realizaciones de la presente invención se explicarán en detalle a continuación en el presente documento.

65 El término "suspenderse en el momento de su uso" tal como se usa en el presente documento significa un estado en el que el complejo contenido en la composición farmacéutica de la presente invención antes de tomarse está disperso o suspendido en un disolvente, tal como agua.

El término “grumos no disueltos” tal como se usa en el presente documento significa un estado en el que un espesante no está parcialmente disuelto o dispersado cuando se suspende en el momento de su uso, y como resultado, está presente un número específico o más de partículas o partículas restantes no disueltas (también denominadas grumos). Por ejemplo, cuando una suspensión se prepara en las condiciones tal como se describen en los ejemplos experimentales 4, 5 y 8 a continuación, se define como un estado en el que está presente un número específico o más de grumos más grandes de 2800 μm en una realización, y un estado en el que está presente un número específico o más de grumos entre 1400 μm y 2800 μm en otra realización.

El término “estabilidad de sedimentación” tal como se usa en el presente documento significa una propiedad en la que la sedimentación no se confirma después de suspenderse en el momento de su uso, y se mantiene el estado suspendido. Por ejemplo, puede evaluarse mediante (1) un método descrito en el ejemplo experimental 4 a continuación, es decir, un método de 20 agitaciones recíprocas durante 10 segundos a una distancia de 20 cm, (2) un método descrito en el ejemplo experimental 5 a continuación, es decir, un método de 50 agitaciones recíprocas durante 10 segundos a una distancia de 20 cm, seguido por 100 agitaciones recíprocas durante 50 segundos, (3) un método de 120 agitaciones recíprocas durante 60 segundos a una distancia de 20 cm, o (4) un método de 50 agitaciones recíprocas durante 10 segundos a una distancia de 20 cm. Criterios de evaluación quieren decir que, cuando a una muestra de prueba se le deja reposar después de la agitación, no se observa sedimentación durante 6 horas en una realización, y durante 12 horas en una realización.

La composición farmacéutica de la presente invención se explicará en detalle a continuación en el presente documento.

Mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se usa en la presente invención, está fácilmente disponible, por ejemplo, mediante un método descrito en el documento de patente 2, o de la misma manera que eso.

Mirabegrón puede estar en forma libre que no es una sal en una realización, y puede formar una sal farmacéuticamente aceptable con un ácido en otras realizaciones. Los ejemplos de una sal de este tipo incluyen una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y una sal de adición de ácido con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse mediante métodos convencionales.

La dosis de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede determinarse de manera apropiada para cada paciente según los síntomas, la edad y el sexo de un paciente que va a tratarse. Cuando mirabegrón se administra por vía oral a un adulto, la dosis diaria es de 1 mg a 200 mg (convertida en la forma libre), y se administra una vez o se divide en de dos a cuatro dosis al día.

El contenido de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con respecto al peso de la composición farmacéutica es, por ejemplo, del 1% en peso al 70% en peso en una realización, del 5% en peso al 70% en peso en una realización, y del 5% en peso al 50% en peso en una realización. La concentración de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se suspende en el momento de su uso es de 0,2 mg/ml a 20 mg/ml en una realización, de 0,4 mg/ml a 15 mg/ml en una realización, y de 1 mg/ml a 10 mg/ml en una realización.

El sulfonato sódico de poliestireno, que se usa en la presente invención, es una resina de intercambio de cationes, que forma una sal fuertemente ácida. Los ejemplos de sulfonato sódico de poliestireno incluyen Amberlite (marca registrada) IRP69 (The Dow Chemical Company), Purolite (marca registrada) C100MRNS (Purolite Ltd.), Purolite (marca registrada) NaResNS (Purolite Ltd.), y Sodium polystyrene sulfonate USP. Amberlite (marca registrada) IRP69 es preferible.

El contenido de sulfonato sódico de poliestireno no está particularmente limitado, siempre que pueda controlar la velocidad de liberación del fármaco, en la medida en que el perfil de concentración en sangre del fármaco no se afecte por la presencia o ausencia de la ingesta de alimentos, formando un complejo con mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La razón de contenido de sulfonato sódico de poliestireno no está particularmente limitada, siempre que forme un complejo con mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pueda controlar la velocidad de liberación de mirabegrón. Más particularmente, la razón de contenido de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con respecto a sulfonato sódico de poliestireno (mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:sulfonato sódico de poliestireno, como razón en peso) es, por ejemplo, de 1:0,5 a 1:20 en una realización, de 1:1 a 1:10 en una realización, de 1:1 a 1:5 en una realización, y de 1:2 a 1:3 en una realización. La razón de contenido de mirabegrón con respecto a sulfonato sódico de poliestireno, como razón en peso, es de 1:0,5 a 1:20 en una realización, de 1:1 a 1:10 en una realización, de 1:1 a 1:5 en una realización, y de 1:2 a 1:3 en una

realización. La concentración de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se suspende en el momento de su uso es de 0,1 mg/ml a 400 mg/ml en una realización, de 0,4 mg/ml a 150 mg/ml en una realización, y de 1 mg/ml a 50 mg/ml en una realización.

- 5 El líquido de complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sulfonato sódico de poliestireno tiene preferiblemente un pH de 8 o menos.

10 El complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno en la presente invención significa un complejo que comprende al menos mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sulfonato sódico de poliestireno en una realización, un complejo que consiste en mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sulfonato sódico de poliestireno en una realización, y un complejo de un catión de mirabegrón protonado con un anión de sulfonato de poliestireno en una realización.

15 El espesante, que se usa en la presente invención, no está particularmente limitado, siempre que pueda dispersarse el complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno, cuando se suspende en el momento de su uso. Los ejemplos del espesante incluyen goma xantana, goma guar, goma garrofín, goma gellan, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carragenano, metilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y poli(alcohol vinílico), y una mezcla de estos compuestos.

20 Un espesante preferido usado en la presente invención es goma xantana. Los ejemplos de goma xantana incluyen Xantural 11K (CP Kelco) y Xantural 180 (CP Kelco). Sólo puede usarse un tipo de goma xantana, o pueden combinarse de manera apropiada y usarse dos o más tipos de goma xantana de diferentes grados. Puede usarse goma xantana que se clasifica usando un tamiz, o goma xantana que se pulveriza usando un pulverizador.

25 El contenido del espesante no está particularmente limitado, siempre que pueda dispersarse el complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno, cuando se suspende en el momento de su uso. El contenido del espesante con respecto al peso de la composición farmacéutica es, por ejemplo, del 1 % en peso al 70% en peso en una realización, del 1% en peso al 50% en peso en una realización, del 1% en peso al 20% en peso en una realización, y del 1% en peso al 5% en peso en una realización. El contenido del espesante con respecto al peso de la suspensión (líquido en suspensión) cuando se suspende en el momento de su uso es del 0,1% en peso al 2% en peso en una realización, del 0,15% en peso al 1% en peso en una realización, y del 0,2% en peso al 0,5% en peso en una realización.

35 La sustancia hidrófoba, cuando se usa en la presente invención, es estearato de magnesio y/o estearato de calcio. Un ejemplo de estearato de magnesio es Parateck (marca registrada) LUB MST (nombre del producto, Merck & Co., Inc.). Un ejemplo de estearato de calcio es Parateck (marca registrada) LUB CST (nombre del producto, Merck & Co., Inc.).

40 El contenido de la sustancia hidrófoba no está particularmente limitado, siempre que pueda inhibir la generación de grumos no disueltos cuando un disolvente, tal como agua o similares, se añade a la composición que contiene el espesante. El contenido de la sustancia hidrófoba con respecto al peso de la composición farmacéutica es, por ejemplo, del 0,1% en peso al 10% en peso en una realización, del 0,5% en peso al 5% en peso en una realización, y del 1% en peso al 3% en peso en una realización.

45 El contenido de la sustancia hidrófoba con respecto al peso del espesante es del 0,5% en peso al 50% en peso en una realización, del 2% en peso al 40% en peso en una realización, y del 5% en peso al 35% en peso en una realización.

50 La viscosidad de la suspensión no está particularmente limitada, por ejemplo, siempre que el complejo del fármaco con sulfonato sódico de poliestireno esté disperso de manera uniforme, y se mejore la estabilidad de dispersión. Más particularmente, por ejemplo, cuando se mide la viscosidad a 25°C y a una velocidad de rotación de la paleta de 100 rpm, usando un viscosímetro rotacional (viscosímetro digital Brookfield, modelo: RVDV-II+PRO), la viscosidad es de 25 mPa·s a 8000 mPa·s en una realización, de 50 mPa·s a 5000 mPa·s en una realización, y de 50 mPa·s a 200 mPa·s en una realización.

55 Pueden usarse de manera apropiada diversos aditivos farmacéuticos para preparar la composición farmacéutica de la presente invención, si se desea, y no están particularmente limitados, siempre que sean farmacéutica y farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de los aditivos farmacéuticos incluyen una carga, un aglutinante, un conservante, un corrector, un aroma, un humectante, un agente de tamponamiento, un ajustador de pH, un agente antiespumante y un disolvente.

Los ejemplos de la carga incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol y celulosa cristalina.

65 Los ejemplos del aglutinante incluyen goma arábica, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

Los ejemplos del conservante incluyen benzoato de sodio, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo, ácido benzoico, alcohol bencílico, ácido sórbico, ácido acético y sales de los mismos.

5 Los ejemplos del corrector incluyen azúcares y alcoholes de azúcar (tales como sacarosa, fructosa, lactosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol y trehalosa) y edulcorantes (tales como aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa, neotamo y sacarina).

Los ejemplos del aroma incluyen aroma de limón, lima limón, naranja, mentol, fresa, plátano, frambuesa y chicle.

10 Los ejemplos del humectante incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polioxietileno, tales como polisorbato 80 y arasel 83, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, tal como HCO-50, y un tensioactivo, tal como éster de azúcar.

15 Los ejemplos del agente de tamponamiento incluyen ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico o sales de los mismos, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina o sales de los mismos, óxido de magnesio, óxido de zinc e hidróxido de magnesio o sales de los mismos.

20 Los ejemplos del ajustador de pH incluyen, además de agentes alcalinos, ácidos, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido fumárico, ácido ascórbico y ácido glutámico.

Los ejemplos del agente antiespumante incluyen simeticona, dimeticona y ácido silícico anhidro ligero.

25 Los ejemplos del disolvente incluyen glicerina y propilenglicol.

Además de estos aditivos farmacéuticos, puede añadirse una sustancia no iónica, si fuera necesaria.

30 Estos aditivos farmacéuticos pueden usarse solos, o como una combinación apropiada de dos o más tipos.

Un método de producción de la composición farmacéutica de la presente invención se explicará a continuación en el presente documento.

35 El método de producción de la presente invención comprende, por ejemplo, (1) una etapa de formación del complejo, (2) una etapa de retirada del disolvente y (3) una etapa de granulación y mezclado.

(1) Etapa de formación del complejo:

40 Como una etapa de preparación para la formación del complejo, se prepara un líquido de complejo, por ejemplo, mezclando y agitando sulfonato sódico de poliestireno, mirabegrón pulverizado usando, por ejemplo, comil o similares, y un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, un agente de ajuste de pH o un disolvente orgánico opcionalmente soluble en agua. La temperatura durante la reacción no está particularmente limitada, pero la reacción se lleva a cabo preferiblemente a de 30°C a 70°C. El tiempo de reacción es aproximadamente de 1 a 45 24 horas. Mediante la reacción, puede obtenerse de manera cuantitativa un complejo del fármaco y sulfonato sódico de poliestireno, en el que el fármaco se adsorbe al 80% o más de la cantidad teórica de adsorción de iones. Preferiblemente, puede obtenerse un complejo del fármaco y sulfonato sódico de poliestireno, en el que se adsorbe del 85% al 100% del fármaco. En relación con esto, las materias primas pueden pulverizarse usando, por ejemplo, un molino de agujas o similares, antes de su uso.

50 (2) Etapa de retirada del disolvente:

En esta etapa, el disolvente del líquido de complejo se evapora usando, por ejemplo, un secador por pulverización, un granulador de lecho fluidizado, filtración, o similares, para obtener el complejo.

55 (3) Etapa de granulación y mezclado:

En esta etapa, por ejemplo, se mezclan el complejo, un espesante y diversos aditivos farmacéuticos, y se granulan con una disolución de aglutinante. El producto granulado se mezcla con una sustancia hidrófoba.

60 Los aditivos farmacéuticos pueden añadirse en cualquier etapa.

La composición farmacéutica de la presente invención incluye el producto granulado de (3) *per se*. Alternativamente, el producto granulado obtenido en (3) puede usarse mediante un método conocido *per se*, como una formulación, tal como gránulos, polvos, jarabes secos, pastillas, cápsulas y comprimidos, o como una preparación lista para suspender, en el que estas formas de dosificación se suspenden en un disolvente antes de tomarse.

65

La composición farmacéutica de la presente invención se usa como una composición farmacéutica para tratar, por ejemplo, necesidad imperiosa de orinar, polaquiuria, incontinencia urinaria imperiosa o hiperactividad del detrusor neuropático que está asociada con la vejiga hiperactiva.

El método de producción de la composición farmacéutica de la presente invención incluye un método de producción en el que el método de producción mencionado anteriormente se combina de manera apropiada con un método conocido *per se*.

La presente invención incluye un método para evitar que se formen grumos no disueltos, cuando se prepara una preparación lista para suspender, usando estearato de magnesio y/o estearato de calcio en la composición farmacéutica que contiene un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno y un espesante.

Con respecto al "complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno" y la "sustancia hidrófoba", que se usan en el método para evitar que se formen grumos no disueltos de la presente invención, las explicaciones para la composición farmacéutica de la presente invención pueden aplicarse directamente.

La presente invención incluye el uso de una sustancia hidrófoba seleccionada de estearato de magnesio y/o estearato de calcio para evitar que se formen grumos no disueltos en la preparación de la composición farmacéutica que contiene un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno y un espesante.

Con respecto a la "composición farmacéutica que contiene un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno" y la "sustancia hidrófoba", que se usan en el uso de una sustancia hidrófoba de la presente invención, las explicaciones para la composición farmacéutica de la presente invención pueden aplicarse directamente.

Según la presente invención, se usan estearato de magnesio y/o estearato de calcio, en el suministro de la composición farmacéutica que contiene un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno, cuando se prepara una preparación lista para suspender.

Ejemplos

Mirabegrón, que se usó en los ejemplos o similares a continuación, se había preparado según métodos descritos en el documento WO 99/20607 o el documento WO 03/037881.

A continuación, la presente invención se ilustrará adicionalmente mediante, pero no se limita a, los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales.

<<Ejemplo 1>>

(1) Preparación de complejo

A 11400 g de agua purificada, se le añadieron 2400 g de sulfonato sódico de poliestireno (Amberlite (marca registrada) IRP69, The Dow Chemical Company), 1200 g de mirabegrón pulverizado y 1639 g de ácido clorhídrico diluido (Merck & Co., Inc.), y se agitó la mezcla para preparar un líquido de complejo. La temperatura de reacción era 50°C. Se secó por pulverización el líquido de complejo obtenido, y se recuperó el complejo como un polvo.

(2) Preparación de producto granulado

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 168 g de hipromelosa (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los siguientes) en 1932 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular 1753 g del complejo del ejemplo 1(1), 700 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco) y 2251 g de manitol (Pearlitol 50C, ROQUETTE, a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los siguientes). Con el producto granulado obtenido, se mezclaron 56 g de estearato de magnesio (Parateck (marca registrada) LUB MST, Merck & Co., Inc., a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los siguientes) para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo 2>>

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 144 g de hipromelosa en 1656 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular 1502,4 g del complejo, que se había preparado en las mismas condiciones que las del ejemplo 1(1), 600 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco), 1735,2 g de manitol, 360 g de acesulfamo de potasio (MC Food Specialties Inc., a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los

siguientes), 14,4 g de simeticona (Dow Corning Toray Co., Ltd., a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los siguientes), 288 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado (UENO FINE CHEMICALS INDUSTRY, LTD., a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los siguientes) y 108 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado (UENO FINE CHEMICALS INDUSTRY, LTD., a menos que se indique lo contrario, se usó el mismo compuesto en los siguientes). Con 990 g del producto granulado obtenido, se mezclaron 10 g de estearato de magnesio y 1 g de ácido silícico anhidro ligero (Sylsia (marca registrada), Fuji Sylsia Chemical Ltd.) para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo 3>>

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 14,4 g de hipromelosa en 165,6 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular 150,24 g del complejo, que se había preparado en las mismas condiciones que las del ejemplo 1(1), 60 g de goma xantana (Xantural 180, CP Kelco), 163,92 g de manitol, 36 g de acesulfamo de potasio, 1,44 g de simeticona, 28,8 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado y 10,8 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado. Con el producto granulado obtenido, se mezclaron 14,4 g de estearato de magnesio para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo 4>>

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 144 g de hipromelosa en 1656 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular 1502,4 g del complejo, que se había preparado en las mismas condiciones que las del ejemplo 1(1), 600 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco), 1730,4 g de manitol, 360 g de acesulfamo de potasio, 14,4 g de simeticona, 288 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado y 108 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado. Con el producto granulado obtenido, se mezclaron 48 g de estearato de magnesio y 4,8 g de ácido silícico anhidro ligero para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo 5>>

A 4560 g de agua purificada, se le añadieron 960 g de sulfonato sódico de poliestireno (Amberlite IRP69, The Dow Chemical Company), 480 g de mirabegrón pulverizado y 655,7 g de ácido clorhídrico diluido (Merck & Co., Inc.), y se agitó la mezcla para preparar un líquido de complejo. La temperatura de reacción era 50°C. Se secó por pulverización el líquido de complejo obtenido junto con 1730,4 g de manitol, y se recuperó como una mezcla del complejo con manitol.

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 144 g de hipromelosa en 1656 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular la cantidad total de la mezcla del complejo y manitol, 150 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco), 995,7 g de manitol, 90 g de acesulfamo de potasio, 14,4 g de simeticona, 84 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado y 31,5 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado. Con el producto granulado obtenido, se mezclaron 48 g de estearato de magnesio y 9,6 g de ácido silícico anhidro ligero para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo 6>>

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 144 g de hipromelosa en 1656 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular 1502,4 g del complejo, que se había preparado en las mismas condiciones que las del ejemplo 1(1), 600 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco), 1735,2 g de manitol, 360 g de acesulfamo de potasio, 14,4 g de simeticona, 288 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado y 108 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado. Con 100 g del producto granulado obtenido, se mezclaron 0,1 g de ácido silícico anhidro ligero para obtener una mezcla.

Con 991 mg de la mezcla, se mezclaron 10 mg de estearato de calcio (Parteck (marca registrada) LUB CST, Merck & Co., Inc.) para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo de referencia 7>>

Con 991 mg de la mezcla del ejemplo 6, se mezclaron 10 mg de talco (Crown Talc, Matsumura Sangyo Co., Ltd.), en lugar de estearato de calcio, para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo de referencia 8>>

Con 991 mg de la mezcla del ejemplo 6, se mezclaron 10 mg de carbonato de calcio (carbonato de calcio precipitado, Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.), en lugar de estearato de calcio, para obtener una composición farmacéutica.

<<Ejemplo de referencia 9>>

Con 991 mg de la mezcla del ejemplo 6, se mezclaron 10 mg de ácido esteárico (Farmacopea Japonesa, ácido esteárico, NOF CORPORATION), en lugar de estearato de calcio, para obtener una composición farmacéutica.

[Tabla 1]

5

<Formulación>

	Ejemplo 1 (mg/frasco)	Ejemplo 2 (mg/frasco)	Ejemplo 3 (mg/frasco)
Mirabegrón	400	400	400
Sulfonato sódico de poliestireno	800	800	800
Ácido clorhídrico diluido ¹⁾	52	52	52
Manitol	1608	1446	1366
Goma xantana	500	500	500
Hipromelosa	120	120	120
Estearato de magnesio	40	40	120
Acesulfamo de potasio	-	300	300
Parahidroxibenzoato de metilo	-	240	240
Parahidroxibenzoato de etilo	-	90	90
Simeticona	-	12	12
Ácido silícico anhidro ligero	-	4	-
Cantidad total	3520	4004	4000

1) Cantidad correspondiente a ácido clorhídrico en ácido clorhídrico diluido al 10%

10 [Tabla 2]

	Ejemplo 4 (mg/frasco)	Ejemplo 5 (mg/frasco)
Mirabegrón	400	400
Sulfonato sódico de poliestireno	800	800
Ácido clorhídrico diluido ²⁾	52	52
Manitol	1442	2271,75
Goma xantana	500	125
Hipromelosa	120	120
Estearato de magnesio	40	40
Acesulfamo de potasio	300	75
Parahidroxibenzoato de metilo	240	70
Parahidroxibenzoato de etilo	90	26,25
Simeticona	12	12
Ácido silícico anhidro ligero	4	8
Cantidad total	4000	4000

2) Cantidad correspondiente a ácido clorhídrico en ácido clorhídrico diluido al 10%

[Tabla 3]

15

	Ejemplo 6 (mg/frasco)	Ej. de ref. 7 (mg/frasco)	Ej. de ref. 8 (mg/frasco)	Ej. de ref. 9 (mg/frasco)
Mirabegrón	100	100	100	100
Sulfonato sódico de poliestireno	200	200	200	200
Ácido clorhídrico diluido ³⁾	13	13	13	13
Manitol	361,5	361,5	361,5	361,5
Goma xantana	125	125	125	125
Acesulfamo de potasio	75	75	75	75
Parahidroxibenzoato de metilo	60	60	60	60
Parahidroxibenzoato de	22,5	22,5	22,5	22,5

etilo				
Hipromelosa	30	30	30	30
Simeticona	3	3	3	3
Estearato de calcio	10	-	-	-
Talco	-	10	-	-
Carbonato de calcio	-	-	10	-
Ácido esteárico	-	-	-	10
Ácido silícico anhidro ligero	1	1	1	1
Cantidad total	1001	1001	1001	1001

3) Cantidad correspondiente a ácido clorhídrico en ácido clorhídrico diluido al 10%

<<Ejemplo comparativo 1>>

5 (1) Preparación de complejo

Se preparó un líquido de complejo disolviendo 100 g de mirabegrón pulverizado en 10 l de ácido clorhídrico 0,1 N, y añadiendo al mismo 620 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y 200 g de polacrilina de potasio (Amberlite IRP88, The Dow Chemical Company). Se secó el líquido de complejo obtenido a 70°C, y se tamizó a 250 µm para recuperar el complejo como un polvo.

(2) Preparación de producto recubierto

Se preparó un líquido de recubrimiento agitando 99 g de citrato de trietilo (Merck & Co., Inc.) en 1651 g de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat ECD, FMC Corporation). Con respecto a 270 g del complejo, que se había preparado en las mismas condiciones que las del ejemplo comparativo 1(1), se pulverizaron 906 g del líquido de recubrimiento en un granulador de lecho fluidizado, y se secó el producto granulado a 70°C para obtener una composición farmacéutica.

20 <<Ejemplo 10>>

Se preparó un líquido de complejo añadiendo 960 g de sulfonato sódico de poliestireno (Purolite (marca registrada) C100MRNS, Purolite Ltd.), 480 g de mirabegrón pulverizado y 655,7 g de ácido clorhídrico diluido (Merck & Co., Inc.) a 4560 g de agua purificada, y agitando la mezcla. La temperatura de reacción era 50°C. Se secó por pulverización el líquido de complejo obtenido junto con 1730,4 g de manitol para recuperar el complejo como un polvo.

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 144 g de hipromelosa en 1656 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular la cantidad total de la mezcla del complejo y manitol, 600 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco), 360 g de acesulfamo de potasio, 14,4 g de simeticona, 288 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado y 108 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado. Con el producto granulado obtenido, se mezclaron 48 g de estearato de magnesio y 4,8 g de ácido silícico anhidro ligero para obtener una composición farmacéutica.

35 <<Ejemplo 11>>

Se preparó un líquido de complejo añadiendo 960 g de sulfonato sódico de poliestireno (Purolite (marca registrada) NaResNS, Purolite Ltd.), 480 g de mirabegrón pulverizado y 655,7 g de ácido clorhídrico diluido (Merck & Co., Inc.) a 4560 g de agua purificada, y agitando la mezcla. La temperatura de reacción era 50°C. Se secó por pulverización el líquido de complejo obtenido junto con 1730,4 g de manitol para recuperar el complejo como un polvo.

Se preparó un líquido de aglutinante disolviendo 144 g de hipromelosa en 1656 g de agua purificada. Se usó el líquido de aglutinante para granular la cantidad total de la mezcla del complejo y manitol, 600 g de goma xantana (Xantural 11K, CP Kelco), 360 g de acesulfamo de potasio, 14,4 g de simeticona, 288 g de parahidroxibenzoato de metilo pulverizado y 108 g de parahidroxibenzoato de etilo pulverizado. Con el producto granulado obtenido, se mezclaron 48 g de estearato de magnesio y 4,8 g de ácido silícico anhidro ligero para obtener una composición farmacéutica.

[Tabla 4]

	Ejemplo comparativo 1 (mg/frasco)	Ejemplo 10 (mg/frasco)	Ejemplo 11 (mg/frasco)
Mirabegrón	50	400	400
Polacrilina de potasio	100	-	-
Sulfonato sódico de poliestireno	-	800	800

Ácido clorhídrico 0,1 N ⁴⁾	(18,2)	-	-
Ácido clorhídrico diluido ⁴⁾	-	52	52
Disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N ⁵⁾	(12,4)	-	-
(Cloruro de sodio) ⁶⁾	18,1		
Manitol	(110,31) ⁸⁾	1442	1442
Goma xantana	(62,5) ⁸⁾	500	500
Hipromelosa	(20,79) ⁸⁾	120	120
Estearato de magnesio	(7) ⁸⁾	40	40
Etilcelulosa ⁷⁾	131,6	-	-
Citrato de trietilo	26,3	-	-
Acesulfamo de potasio	-	300	300
Parahidroxibenzoato de metilo	-	240	240
Parahidroxibenzoato de etilo	-	90	90
Simeticona	-	12	12
Ácido silícico anhidro ligero	-	4	4
Cantidad total	326,1 ⁹⁾	4000	4000

4) Cantidad correspondiente a ácido clorhídrico en ácido clorhídrico 0,1 N o ácido clorhídrico diluido al 10%

5) Cantidad correspondiente a hidróxido de sodio en disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N

6) Cantidad correspondiente a cloruro de sodio generado a partir de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio

7) Cantidad correspondiente a etilcelulosa en dispersión acuosa de etilcelulosa

8) Cantidad disuelta en agua para suspensión, cuando se usa

9) Cantidad teórica de sólidos en la composición farmacéutica

<<Ejemplo experimental 1>> Prueba de disolución

Se prepararon una suspensión (líquido en suspensión) en la que la composición farmacéutica del ejemplo 1 se suspendió en 200 ml de agua y una suspensión en la que el componente sólido del ejemplo comparativo 1 se suspendió en 25 ml de agua que contenía manitol, goma xantana, hipromelosa y estearato de magnesio en las cantidades tal como se muestra en la tabla 4. De manera separada, se añadieron 25 ml de cada suspensión (que contenían 50 mg de mirabegrón) a 875 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, como líquido de prueba, y se llevó a cabo una prueba de disolución según un método de paletas a una velocidad de rotación de la paleta de 200 rpm. Se calculó la velocidad de disolución midiendo la cantidad del fármaco disuelto después de periodos de tiempo predeterminados mediante espectroscopía de absorción ultravioleta-visible (método UV-VIS). Los resultados se muestran en la figura 1. La suspensión de la presente invención inhibió la disolución de mirabegrón en condiciones ácidas, en comparación con la suspensión del ejemplo comparativo 1.

<<Ejemplo experimental 2>> Prueba de disolución

A 900 ml de una disolución de tampón de fosfato, pH 6,8 (Farmacopea Estadounidense), se le añadieron de manera separada 4 ml (que contenían 8 mg de mirabegrón) de cada suspensión (líquido en suspensión), que se había preparada suspendiendo de manera separada las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 4, 10 y 11 en 200 ml de agua, y se llevó a cabo una prueba de disolución según un método de paletas a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. Con respecto a las mismas suspensiones (líquidos en suspensión), se añadieron de manera separada 25 ml (que contenían 50 mg de mirabegrón) de cada suspensión a 875 ml de cada líquido de prueba (es decir, agua, ácido clorhídrico 0,1 N, una disolución de tampón de acetato, pH 4,5, o una disolución de tampón de fosfato, pH 6,8 (Farmacopea Europea)), y se llevó a cabo una prueba de disolución según un método de paletas a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. Se calculó la velocidad de disolución midiendo las muestras mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (método HPLC). Los resultados se muestran en las figuras 2 a 6.

Las suspensiones de los ejemplos 4, 10 y 11 tenían propiedades de disolución similares. En particular, la suspensión del ejemplo 4 tuvo un mayor efecto inhibidor sobre la disolución, en la disolución de tampón de fosfato, pH 6,8 (Farmacopea Estadounidense).

El sulfonato sódico de poliestireno tiene diferentes velocidades de hinchamiento en agua para cada producto. Se considera que la suspensión del ejemplo 4 inhibió las propiedades de disolución de mirabegrón más fuertemente, usando sulfonato sódico de poliestireno (Amberlite (marca registrada) IRP69) que tenía una velocidad de hinchamiento baja.

La concentración de mirabegrón se determinó en las siguientes condiciones. Como columna de HPLC, se usó Develosil ODS-HG-3 (tamaño de partícula: 3 µm, 4,6 mm (diámetro interno) x 15 cm, fabricada por Nomura

Chemical Co., Ltd.). Como fase móvil mantenida a 40°C, se usó tampón de perclorato/acetonitrilo (3:1) a pH 2,0. Se prepararon disoluciones de muestra y se usaron pasando las muestras por la prueba de disolución a través de un filtro. Se ajustó la velocidad de flujo de manera que el tiempo de retención de mirabegrón era aproximadamente 5 minutos. Se llevó a cabo la medición usando un espectrofotómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda: 225 nm), se calculó el porcentaje a partir de la razón del área de pico de mirabegrón con respecto a una sustancia patrón.

<<Ejemplo experimental 3>> Prueba de PK en perros

A cada uno de seis perros beagle machos, se les administró en ayunas por vía oral 25 ml (correspondientes a 50 mg de mirabegrón) de cada suspensión del ejemplo 1 o ejemplo comparativo 1, que se había preparada de una manera similar a la del ejemplo experimental 1. Después de la administración, se recogió sangre de manera periódica, y se midió la concentración de mirabegrón en plasma obtenido mediante centrifugación. Se sometieron los perros a ayunas durante 16 horas o más antes del tiempo de administración programado. Además, se sometió a los perros a tratamiento con pentagastrina (administración intramuscular en las nalgas; 30 minutos antes de la administración, y 30 y 90 minutos después de la administración) para controlar el pH intragástrico a ácido, y se llevó a cabo la prueba.

El tiempo para alcanzar la máxima concentración en plasma de una forma inalterada (T_{máx}) de las suspensiones del ejemplo 1 y ejemplo comparativo 1 se muestra en la tabla 5. Se encontró que T_{máx} de la suspensión del ejemplo 1 aumentó significativamente en comparación con la suspensión del ejemplo comparativo 1.

[Tabla 5]

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1
T _{máx} (horas)	1,5±0,77	3,67±3,44

(Media±DE)

<<Ejemplo experimental 4>>

A un frasco, se le añadieron 1001 mg de la composición farmacéutica del ejemplo 2 y 50 ml de agua purificada, y se dejó reposar el frasco durante 2 minutos, y se agitó para preparar una suspensión (condiciones de agitación: 20 agitaciones recíprocas durante 10 segundos a una distancia de 20 cm). Se tamizó la suspensión, y se contó el número de grumos no disueltos restantes. Los resultados se muestran en la tabla 6.

[Tabla 6]

	Ejemplo 2
>2800 µm	0

<<Ejemplo experimental 5>>

A un frasco, se le añadieron la composición farmacéutica del ejemplo 3 y 200 ml de agua purificada, y se agitó el frasco para preparar una suspensión (condiciones de agitación: 50 agitaciones recíprocas durante 10 segundos a una distancia de 20 cm, y 100 agitaciones recíprocas durante 50 segundos). Se dejó reposar el frasco durante 10 minutos, se volvió a agitar en las mismas condiciones, y se dejó reposar durante 3 minutos. Se tamizó la suspensión, y se contó el número de grumos no disueltos restantes. Los resultados se muestran en la tabla 7.

[Tabla 7]

	Ejemplo 3
>2800 µm	0

<<Ejemplo experimental 6>> Prueba de sedimentación

Se añadieron cada una de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1 a 3 y 200 ml de agua purificada a frascos, y se agitaron los frascos en las mismas condiciones que las del ejemplo experimental 5 para preparar suspensiones. Después de la agitación, se dejaron reposar los frascos, y se confirmó mediante inspección visual si había sedimentado el complejo. Incluso después de que se dejara reposar el frasco a temperatura ambiente durante 12 horas, no se observó la sedimentación del complejo.

<<Ejemplo experimental 7>> Prueba de viscosidad

Se añadieron cada una de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1 a 3 y 200 ml de agua purificada a frascos, y se agitaron los frascos en las mismas condiciones que las del ejemplo experimental 5 para preparar suspensiones. Se midió la viscosidad a 25°C y a una velocidad de rotación de la paleta de 100 rpm, usando un

viscosímetro rotacional (viscosímetro digital Brookfield, modelo: RVDV-II+PRO). Los resultados se muestran en la tabla 8. El husillo se seleccionó de manera apropiada dependiendo de la viscosidad.

[Tabla 8]

5

	Husillo	Viscosidad (mPa·s)
Ejemplo 1	RV-3	129
Ejemplo 2	RV-3	109
Ejemplo 3	RV-3	110

<<Ejemplo experimental 8>>

10 Se añadieron cada una de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 5, 6 y ejemplos de referencia 7 a 9 y 50 ml de agua purificada a frascos. Se dejaron reposar los frascos durante 2 minutos, y se agitaron para preparar suspensiones (condiciones de agitación: 20 agitaciones recíprocas durante 10 segundos a una distancia de 20 cm). Se tamizaron las suspensiones, y se contó el número de grumos no disueltos restantes. Los resultados se muestran en la tabla 9.

15 [Tabla 9]

	>2800 μm	1400~2800 μm
Ejemplo 5	0	0
Ejemplo 6	0	0
Ejemplo de referencia 7	1	4
Ejemplo de referencia 8	4	7
Ejemplo de referencia 9	1	6

<<Ejemplo experimental 9>>

20 Se moldearon por compresión las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 2, 6, 8 y 9 para preparar comprimidos cilíndricos (diámetro: 7 mm, grosor: 2,8 mm). Sobre la superficie de cada comprimido, se dejaron caer 2 μl de una gota de agua, y se midió el ángulo de contacto usando un aparato de medición del ángulo de contacto (DM-501, Kyowa Interface Science Co., Ltd.) después de 100 ms desde la caída de la gota sobre la superficie del comprimido a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la tabla 10.

25

[Tabla 10]

	Ángulo de contacto promedio (°)	Desviación estándar
Ejemplo 2	91,4	1,5
Ejemplo 6	92,6	2,1
Ejemplo de referencia 8	67,5	1,8
Ejemplo de referencia 9	72,4	2,9

Aplicabilidad industrial

30

Según la composición farmacéutica de la presente invención, puede proporcionarse un líquido (suspensión) de liberación modificado que contiene mirabegrón, y al hacer que mirabegrón sea un líquido (suspensión) de liberación modificado, un paciente que necesita un ajuste de la dosis puede tomarla, tal como un niño, y se mejora el cumplimiento de la dosificación de fármacos. Según la composición farmacéutica de la presente invención, la composición farmacéutica puede dispersarse con agitación simple, sin usar ningún instrumento especial, cuando se suspende en el momento de su uso, y puede inhibirse la generación de grumos no disueltos.

35

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno, un espesante y una sustancia hidrófoba, en la que la sustancia hidrófoba es estearato de magnesio y/o estearato de calcio.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el contenido de la sustancia hidrófoba es del 0,5% en peso al 35% en peso con respecto al peso del espesante.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el espesante es un miembro o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en goma xantana, goma guar, goma garrofin, goma gellan, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carragenano, metilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y poli(alcohol vinílico).
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el espesante es goma xantana.
5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del espesante es del 1% en peso al 70% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.
6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica lista para suspender.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para administración oral.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para tratar un miembro o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en necesidad imperiosa de orinar, polaquiuria, incontinencia urinaria imperiosa e hiperactividad del detrusor neuropático, que están asociados con vejiga hiperactiva.
9. Uso de una sustancia hidrófoba seleccionada del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio y una combinación de ambos, para evitar que se formen grumos no disueltos en la preparación de una composición farmacéutica que contiene un complejo de mirabegrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con sulfonato sódico de poliestireno y un espesante.

Figura 1

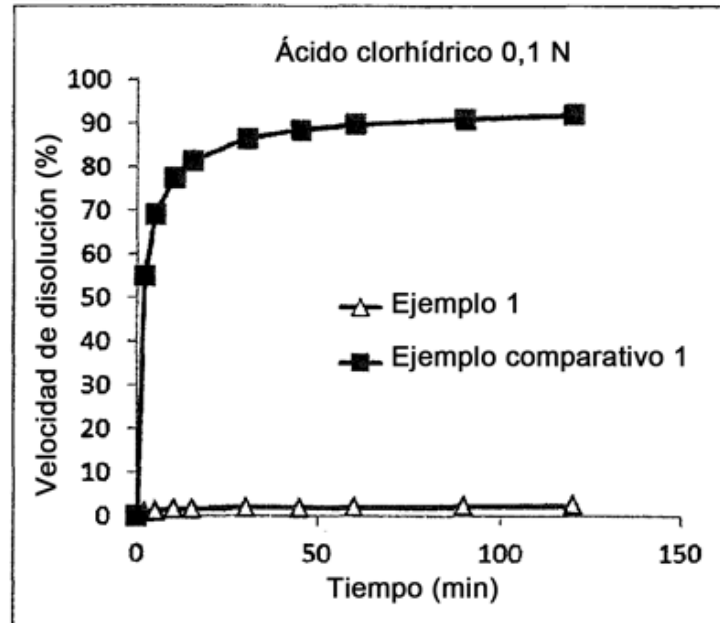


Figura 2

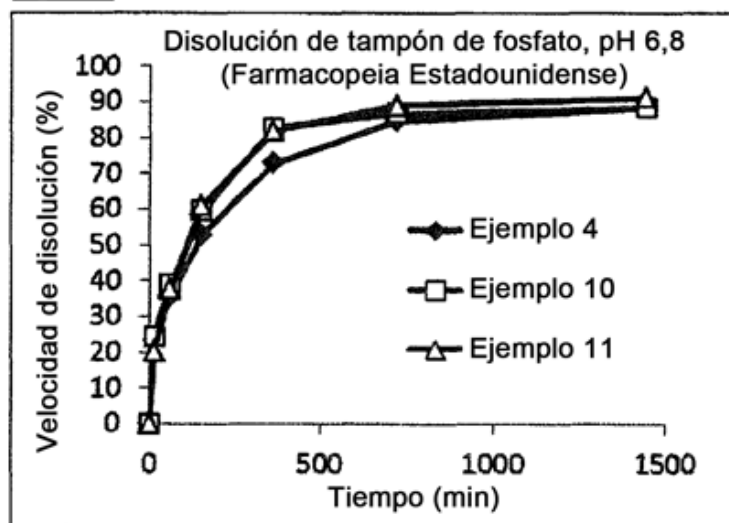


Figura 3

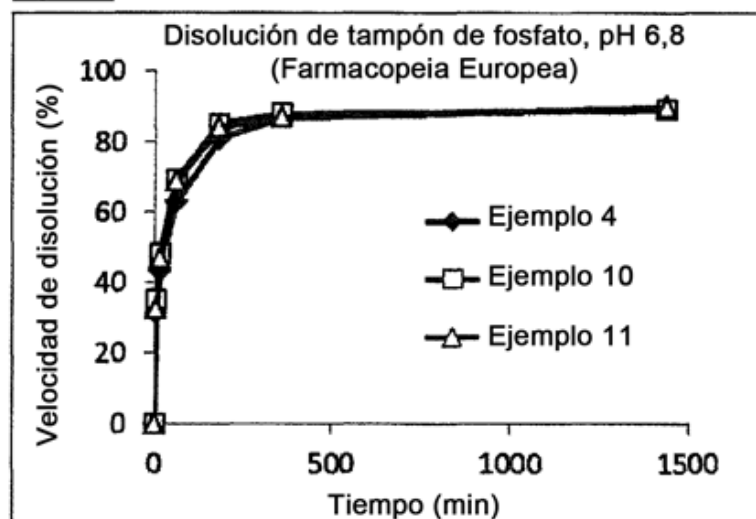


Figura 4

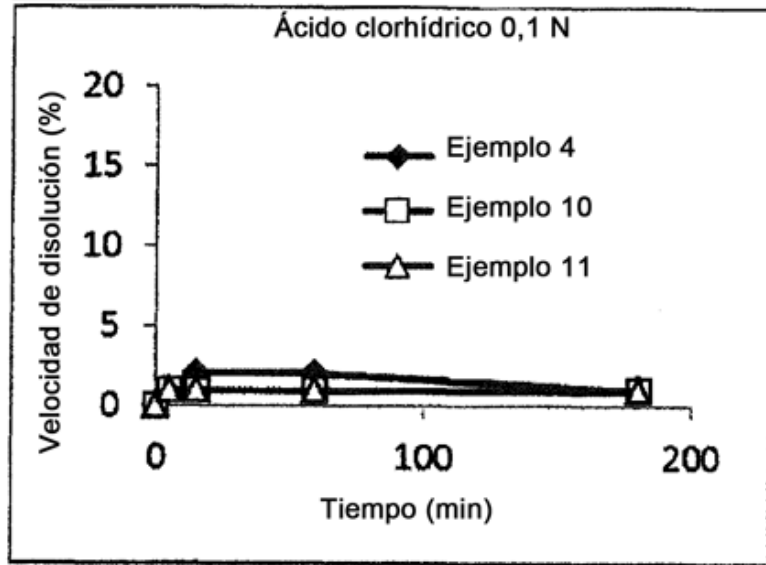


Figura 5

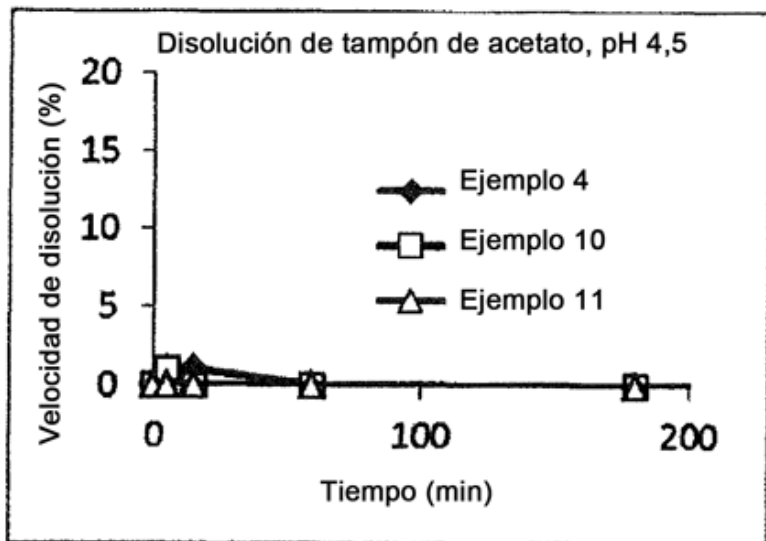


Figura 6

