

COMPOSICIÓN LÍQUIDA DE SUSPENSIÓN DE ESMECTITA Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MISMA

Campo técnico

5

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, y más particularmente, a una composición de suspensión que comprende esmectita y un método de preparación de la misma.

10 Técnica anterior

La diarrea se puede clasificar en, según sus causas, diarrea osmótica debido a sustancias que no se pueden absorber en el tubo digestivo, diarrea secretora provocada por la secreción de aceleradores tales como toxinas bacterianas, ácidos biliares, ácidos grasos, laxantes, y similares, sin daño estructural a la mucosa intestinal, y diarrea relacionada con el daño a la mucosa debido a daño estructural a la mucosa intestinal, tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad intestinal isquémica, y similares, y se puede clasificar en, según sus síntomas, diarrea crónica y diarrea aguda.

20 La esmectita es una arcilla natural compuesta de hidróxido de aluminio-sorosilicato de carbonato de magnesio, tiene una estructura en capas y una distribución de cargas heterogénea, es capaz de inmovilizar e inhibir virus, bacterias patógenas y toxinas producidas así presentes en el tubo digestivo, y es capaz de cubrir la membrana mucosa digestiva. Además, la esmectita tiene un efecto de tratamiento de la diarrea restaurando cualitativamente y cuantitativamente la función protectora de la barrera mucosa frente al ataque de factores mediante unión mutua a las glucoproteínas mucosas.

El polvo de esmectita (Smecta®) fue autorizado en 1975 para el tratamiento de diarrea en Francia, y en 2002 ya había sido satisfactoriamente usado para el tratamiento de diarrea en más de 60 países en todo el mundo. El polvo de esmectita fue introducido en China en 1990, y se han realizado estudios clínicos a gran escala. Los resultados de la investigación muestran que el polvo de esmectita es altamente eficaz para el tratamiento de enfermedades tales como diarrea aguda/crónica, úlcera péptica, colitis, esofagitis de reflujo, y similares, en adultos y niños.

Actualmente, la esmectita tiene un amplio intervalo de aplicaciones clínicas de tratamiento de diarrea en China, y desde que se autorizaron las formulaciones, existen polvos, gránulos, comprimidos dispersables y suspensiones.

5 Entre ellos, los polvos se deben dispersar añadiendo agua a los mismos antes de la administración y existe un problema en que, dependiendo del usuario, la dispersión puede no ser uniforme o el polvo se puede aglomerar para formar un agregado. A diferencia, las preparaciones de suspensión se pueden tomar en una forma uniforme en comparación con un agente
10 dispersante, y tienen los efectos de no solo aumentar el cumplimiento de fármaco del usuario, sino también de presentar eficacia más rápida.

 Sin embargo, en suspensiones convencionales, para cumplir condiciones tales como una velocidad de hundimiento, y similares, se ha usado un método de reducción del tamaño de partículas mediante trituración después
15 de que los materiales de partida se mezclen para ralentizar la velocidad a la que los materiales de partida precipitan en líquido. Sin embargo, el proceso de molienda requiere un aparato de molienda grande en una instalación de producción de masa, es complicado y todavía puede provocar problemas de precipitación durante el almacenamiento a largo plazo de una suspensión
20 preparada. Además, cuando una suspensión comprende un componente de arcilla tal como esmectita, la viscosidad de la suspensión puede aumentar, y en la preparación de una suspensión, pueden empeorar la uniformidad, una velocidad de hundimiento, y similares, y es difícil cumplir la preferencia del usuario. Por tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar una composición
25 de suspensión que cumpla excelentes condiciones de velocidad de hundimiento como una suspensión, cumpla la preferencia del usuario, y sea fácil de preparar.

Descripción

30 Problema técnico

 Por tanto, la presente invención se ha hecho en vista de resolver los problemas anteriores, y es un objeto de la presente invención proporcionar una suspensión de esmectita que no experimenta separación de capas incluso
35 después del almacenamiento a largo plazo y tiene alta preferencia de usuario, y

presenta excelente uniformidad de la formulación en su proceso de preparación, y un método de preparación de la suspensión de esmectita.

5 Como resultado de haber hecho esfuerzos por desarrollar un agente de suspensión de esmectita que cumple toda la facilidad de preparación, uniformidad de formulación, y una alta velocidad de hundimiento, y tiene alta
preferencia de usuario, los inventores de la presente invención confirmaron que, cuando una suspensión comprende tanto un agente de suspensión polimérico como un agente de suspensión de bajo peso molecular, la suspensión tiene excelentes características de formulación, y así completó la
10 presente invención. En particular, cuando la suspensión de la presente invención comprende ciertas cantidades de un agente de suspensión polimérico y un agente de suspensión de bajo peso molecular, la suspensión cumple toda la facilidad de preparación, uniformidad de formulación y alta velocidad de hundimiento, y también tiene alta preferencia de usuario.

15

Solución técnica

La presente invención proporciona una suspensión de esmectita que comprende esmectita; y un agente de suspensión polimérico y un agente de
20 suspensión de bajo peso molecular. La presente invención se caracteriza por que, a diferencia de las suspensiones convencionales que comprenden solo un agente de suspensión, la suspensión de esmectita se prepara usando una mezcla de un agente de suspensión polimérico y un agente de suspensión de bajo peso molecular.

25 La presente invención también proporciona un método de preparación de una suspensión de esmectita, comprendiendo el método preparar un agente de suspensión mixto mezclando un agente de suspensión polimérico hinchado y un agente de suspensión de bajo peso molecular y calentar la mezcla resultante entre 90 °C a 95 °C durante 25 minutos a 45 minutos; y preparar una
30 suspensión de esmectita mezclando el agente de suspensión mixto con una dispersión acuosa de esmectita y calentar la mezcla resultante entre 85 °C a 95 °C durante 15 minutos a 45 minutos.

Efectos ventajosos

35 Como es evidente de la descripción anterior, una suspensión de

esmetita de la presente invención comprende tanto un agente de suspensión polimérico como un agente de suspensión de bajo peso molecular, y así puede potenciar un efecto de suspensión de un producto, puede proporcionar excelente textura y cumplimiento del paciente mediante una disminución en su viscosidad, y se puede preparar mediante un proceso de agitación mecánica, reduciendo así los costes de fabricación. Además, la suspensión de esmetita no provoca la separación de capas incluso después de su almacenamiento a largo plazo y presenta una velocidad de hundimiento muy alta.

10 Descripción de dibujos

Lo anterior y otros objetos, características y otras ventajas de la presente invención se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

la FIG. 1 es una imagen que muestra los resultados de confirmación de un estado de una suspensión de esmetita preparada según el Ejemplo 1 después de mantenerse durante 3 horas; y

la FIG. 2 es una imagen que muestra los resultados de confirmación de un estado de una composición de suspensión de esmetita (Xibijing®, Nanjing Baijingyu Pharmaceutical Co. Ltd) que tiene una configuración diferente de la presente invención y comercializada en China después de mantenerse durante 3 horas.

25 Modo

La presente invención proporciona una suspensión de esmetita que comprende esmetita; y un agente de suspensión polimérico y un agente de suspensión de bajo peso molecular.

La esmetita es un tipo de arcilla natural que contiene grandes cantidades de diversos minerales tales como aluminio, magnesio, y similares, y se ha usado como agente antidiarreico adsorbente durante un largo periodo de tiempo. Debido a la estructura de la esmetita, tiene un espacio que puede contener agua, y así absorbe humedad y así detiene la diarrea, y absorbe y elimina bacterias patógenas, toxinas y virus que pueden provocar diarrea en los

intestinos. La esmectita también actúa protegiendo la mucosa gastrointestinal y alivia el dolor cubriendo la mucosa dañada. Sin embargo, puesto que la esmectita es un componente de la arcilla, es difícil de preparar una suspensión dispersando esmectita en una solución acuosa debido a la elevada viscosidad de la suspensión. En particular, en el caso de la preparación de una suspensión que tiene una alta viscosidad, es difícil agitar y se requiere la introducción de una nueva instalación, y por tanto, también es un problema de aumento de los costes de fabricación.

La presente invención reconoce los problemas anteriores, y se caracteriza por que la presente invención comprende tanto un agente de suspensión polimérico como un agente de suspensión de bajo peso molecular para mejorar las características de formulación de la suspensión de esmectita para lograr la facilidad de preparación. En este caso, puede ser posible proporcionar una suspensión de esmectita que tenga viscosidad adecuada para su uso como un agente farmacéutico y presente excelente facilidad de preparación, dispersabilidad y estabilidad durante el almacenamiento (una velocidad de hundimiento de 0,98 o superior).

La esmectita comprende especies dioctaédricas, tales como montmorillonita y beidellita, y triedros, tales como hectorita y saponita, y en la presente invención, se llevaron a cabo experimentos específicos en una formulación de suspensión que contiene montmorillonita.

La esmectita puede estar comprendida en una cantidad de entre 8 % (p/v) a 15 % (p/v) con respecto a la cantidad total de la suspensión. Cuando la cantidad de la esmectita es mayor que el intervalo anterior, la suspensión puede presentar malas propiedades de formulación, y cuando la cantidad de esmectita es inferior al intervalo anterior, el efecto obtenido por la esmectita puede ser insignificativo.

Como se usa en el presente documento, el término "agente de suspensión" se refiere a un componente que ayuda en la dispersión de la esmectita y otros componentes en una disolución. Entre ellos, el agente de suspensión polimérico significa una sustancia que tiene un mayor peso molecular que el agente de suspensión de peso molecular bajo.

El agente de suspensión polimérico puede estar comprendido en una cantidad superior a 0,05 % (p/v) e inferior a 0,45 % (p/v) con respecto a la cantidad total de la suspensión de esmectita. Cuando la cantidad del agente de

suspensión polimérico es igual o inferior al intervalo anterior, la suspensión presenta una mala velocidad de hundimiento, y cuando la cantidad del agente de suspensión polimérico es igual o superior al intervalo anterior, es difícil preparar la suspensión debido a la dificultad en la agitación. En particular, cuando la cantidad del agente de suspensión polimérico es igual o superior al intervalo anterior, es difícil de realizar la agitación uniforme, y así disminuye la dispersabilidad de la suspensión y, por consiguiente, aumenta la cantidad de productos defectuosos que tienen un contenido insuficiente en la producción de productos.

El agente de suspensión polimérico puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma xantana, carragenina y carbomer. La celulosa puede comprender celulosas comercialmente disponibles. Como un ejemplo, RC-591 (Avicel®) puede estar comprendido en el agente de suspensión de polímero de tipo celulosa, pero la presente invención no se limita a éste. El agente de suspensión polimérico es preferentemente goma xantana.

El agente de suspensión de bajo peso molecular puede estar comprendido en una cantidad de entre 8,5 % (p/v) a 14 % (p/v) con respecto a la cantidad total de la suspensión de esmectita. Cuando la cantidad de agente de suspensión de bajo peso molecular es inferior al intervalo anterior, la suspensión puede presentar una mala tasa de hundimiento, y cuando la cantidad de agente de suspensión de bajo peso molecular es mayor que el intervalo anterior, puede empeorar la textura y preferencia. En particular, puede ser más difícil para un usuario tomar la suspensión.

El agente de suspensión de bajo peso molecular puede ser glicerina y/o sorbitol, preferentemente glicerina.

La suspensión de esmectita de la presente invención puede comprender goma xantana como el agente de suspensión polimérico y glicerina como el agente de suspensión de bajo peso molecular. En este caso, gracias a los dos agentes de suspensión, la suspensión puede presentar una alta velocidad de hundimiento, y se puede conferir una viscosidad apropiada para la suspensión.

Una cantidad total de agente de suspensión polimérico y el agente de suspensión de bajo peso molecular en la suspensión de esmectita de la presente invención puede variar de entre 10 % (p/v) a 15 % (p/v) con respecto a la composición de suspensión total. Cuando se cumple el intervalo anterior, la

suspensión presenta una alta velocidad de hundimiento y cumple un intervalo de viscosidad de 10 mPa·s a 130 mPa·s, presentando así una alta eficiencia de producción de producto (baja tasa de defectos) y excelente textura.

Preferentemente, cuando la suspensión de esmectita de la presente invención comprende goma xantana como agente de suspensión polimérico y glicerina como agente de suspensión de bajo peso molecular, una cantidad total de goma xantana y glicerina puede variar de entre 10 % (p/v) a 15 % (p/v) con respecto a la composición total de la suspensión. En particular, en este caso, la suspensión de la presente invención puede comprender goma xantana y glicerina en una relación ponderal de 1:26 a 200. Cuando se cumple el intervalo anterior, puede ser posible proporcionar una suspensión que presenta una velocidad de hundimiento muy alta y tiene una viscosidad de 10 mPa·s a 130 mPa·s, cumpliendo así la alta eficiencia de preparación de productos (baja tasa de defectos) y excelente textura. Puesto que existen dificultades en aumentar la facilidad de preparación y la estabilidad durante el almacenamiento de medicinas, la presente invención tiene un efecto avanzado en que se potencia la facilidad de preparación y estabilidad durante el almacenamiento de la suspensión de esmectita.

La suspensión de esmectita de la presente invención puede comprender entre 8 % (p/v) y 12 % (p/v) de esmectita, 0,1 % (p/v) a 0,4 % (p/v) de goma xantana como agente de suspensión polimérica, y 8,5 % (p/v) a 14 % (p/v) de glicerina como agente de suspensión de bajo peso molecular. Una suspensión que cumple el intervalo anterior tiene una velocidad de hundimiento alta, que se aproxima a 1, y no provoca la separación de capas incluso después del almacenamiento durante 3 horas. Además, se confirmaron experimentalmente la excelente textura y alta preferencia (véase la FIG. 1).

La suspensión puede comprender además 5 % (p/v) a 9 % (p/v) de sacarosa, 0,05 % (p/v) a 0,09 % (p/v) de benzoato de sodio, 0,09 % (p/v) a 0,35 % (p/v) de ácido cítrico, y 0,055 % (p/v) a 0,095 % (p/v) de citrato de sodio. Cuando se cumplen las condiciones anteriores, se puede proporcionar una suspensión de esmectita con una velocidad de hundimiento muy alta y excelente textura.

En particular, como se ilustra en las FIGS. 1 y 2, como resultado de examinar los estados de una suspensión de esmectita preparada según el Ejemplo 1 de la presente invención y Xibijing® (Nanjing Baijingyu

Pharmaceutical Co., Ltd), como una preparación de suspensión de esmectita actualmente comercializada en China, después de ser dejada durante 3 horas, se confirmó que la suspensión de esmectita de la presente invención (una velocidad de hundimiento de 0,99) presentó excelente estabilidad y no mostró
5 separación de capas (véase FIG. 1), mientras que la preparación de suspensión de Xibijing® comercialmente disponible (una velocidad de hundimiento de 0,70) mostró claramente separación de capas después de 3 horas (véase FIG. 2). Así, se puede observar que la preparación de suspensión de la presente invención tiene excelente estabilidad de la formulación en
10 comparación con la preparación de suspensión convencional comercialmente disponible.

La suspensión de la presente invención puede tener un pH de 4,0 a 9,0, preferentemente de 4,5 a 8,5.

La suspensión de la presente invención puede comprender además uno
15 o más componentes seleccionados del grupo que consiste en un edulcorante, un conservante, un sabor, un agente de ajuste del pH y un colorante.

El término "edulcorante", como se usa en el presente documento, se refiere a un aditivo alimentario que presenta (reproduce) el dulzor pero, en general, tiene menos calorías, y comprende tanto edulcorantes naturales como
20 sintéticos. El edulcorante se puede aplicar a la presente invención sin limitación, en tanto que pueda ser comúnmente usado en los campos alimentario y farmacéutico.

Los ejemplos del edulcorante comprenden xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa,
25 maltosa hidrogenada (maltitol), azúcar invertida (una mezcla de glucosa y fructosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como dihidrochalconas, monellina, esteviósido y glicirricina. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados comprenden sales de sacarina solubles
30 en agua (es decir, sales de sacarina cálcica o sódica), sales de ciclamato, sales de sodio, amonio o calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, sales de potasio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido (acesulfame-K), sacarina en una forma de ácido libre, y similares. Los edulcorantes solubles en agua derivan de edulcorantes naturales solubles en
35 agua, por ejemplo derivados clorados de azúcar general (sacarosa) conocida

en el manual de productos para sucralosa. Los edulcorantes adecuados pueden comprender edulcorantes naturales de plantas, tales como un extracto de taumatina o de estevia.

5 Como se usa en el presente documento, el término "conservante" significa una sustancia farmacéuticamente aceptable que previene el crecimiento microbiano o la degradación por cambios químicos no deseados. Los conservantes tienen propiedades bactericidas y/o fungicidas o antioxidantes, y los comúnmente usados en la materia se pueden usar en la presente invención sin limitación.

10 El conservante comprende compuestos que tienen propiedades bactericidas y/o fungicidas o antioxidantes, tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, alcohol láurico, ácido sórbico, benzoato de sodio, metilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, parahidroximetilbenzoato, parahidroxipropilbenzoato, ácido parahidroxibenzoico, sorbato de potasio, 15 propilenglicol, gluconato de clorhexidina, bronopol, cloruro de cetilpiridinio, glicerina (glicerol), alfa-tocoferol e hidroxitolueno butilado (BHT), pero la presente invención no se limita a éstos.

Como se usa en el presente documento, el término "sabor" o "aroma" comprende ingredientes o composiciones de sabor comúnmente usados en la 20 industria alimentaria, tanto de origen natural como sintético. El sabor o aroma comprende un único compuesto o una mezcla. Los ejemplos específicos de dichos compuestos se pueden encontrar, por ejemplo, en la bibliografía [Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 1975, CRC Pres] o como productos comercialmente disponibles.

25 Como se usa en el presente documento, el término "agente de ajuste del pH" se refiere a un excipiente usado para ajustar el pH de la suspensión hasta un valor deseado, y puede ser, por ejemplo, sin estar limitado a, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido ascórbico, y los comúnmente usados en la materia a la que se refiere la presente invención se pueden usar en la presente invención 30 sin limitación.

Como se usa en el presente documento, el término "colorante" pretende estar comprendido para cambiar el color de la suspensión, y se puede usar para preparar una suspensión que tiene un color deseado en la formulación. Los comúnmente usados en la materia a la que se refiere la presente invención 35 pueden estar comprendidos en la presente invención con limitación. Por

ejemplo, pueden estar comprendidos eritrosina y similares en la suspensión de esmectita.

Como se usa en el presente documento, el término "viscosidad" es una medida de la resistencia de un fluido a fluir. Como la unidad de viscosidad, se usa P (poise), cP (centipoise), o Pa·s (pascal segundo), o mPa·s (miliPascal segundo). El método usado para medir la viscosidad según la presente invención se puede usar sin limitación, en tanto que se use comúnmente en la materia a la que se refiere la presente invención. Por ejemplo, se usa un viscosímetro rotacional. Un viscosímetro rotacional mide la viscosidad midiendo el par de fuerza de operación de un rotor cilíndrico sumergido en una muestra. Específicamente, la viscosidad se puede medir midiendo el par de fuerza de operación de un rotor cilíndrico motorizado insertado en la muestra y que gira a una velocidad constante. El viscosímetro rotacional realiza un método de medición, suponiendo que la viscosidad sea directamente proporcional al par de fuerzas de operación para producir un movimiento de rotación constante.

Cuando la viscosidad de la suspensión de la presente invención se mide en 20 secciones estabilizadas en el plazo de 60 segundos bajo una condición de temperatura de 25 °C a una tasa de 100 s⁻¹ a 1400 s⁻¹ usando un viscosímetro RheolabQC, la viscosidad varía desde 10 mPa·s hasta 130 mPa·s, y cuando se cumplieron las condiciones anteriores, se puede proporcionar una suspensión con excelente textura y excelente facilidad de administración. Además, la suspensión de la presente invención tiene excelente dispersabilidad, y así puede reducir una tasa de defecto en su preparación y presentar una alta velocidad de hundimiento.

Como se usa en el presente documento, el término "tasa de hundimiento" se refiere a la tasa a la que y el grado al que las partículas se hunden en un fluido, y en el caso de la suspensión, se debe cumplir una velocidad de hundimiento de un cierto nivel o superior (cuando 1 es un nivel máximo, se requiere 0,9 o más) para conseguir permiso para vender la suspensión como un fármaco. A este respecto, la suspensión de la presente invención que comprende tanto el agente de suspensión polimérico como el agente de suspensión de bajo peso molecular tiene una velocidad de hundimiento muy alta.

La presente invención también proporciona un método de preparación de una suspensión de esmectita, comprendiendo el método: preparar un

agente de suspensión mixto mezclando un agente de suspensión polimérico y un agente de suspensión de bajo peso molecular y calentar la mezcla resultante entre 90 °C y 95 °C durante 25 minutos a 45 minutos; y preparar una suspensión de esmectita mezclando el agente de suspensión mixto con una dispersión acuosa de esmectita y calentar la mezcla resultante entre 85 °C y 95 °C durante 15 minutos a 45 minutos.

La preparación del agente de suspensión mixto se puede realizar dispersando completamente el agente de suspensión polimérico, y luego dispersando completamente el agente de suspensión de bajo peso molecular añadido. La dispersión del agente de suspensión polimérico se puede realizar por agitación durante 35 minutos a 45 minutos, y la dispersión del agente de suspensión de bajo peso molecular se puede realizar mientras se agita durante 3 minutos a 7 minutos.

El método de preparación puede comprender además añadir un agente de ajuste del pH mientras se agita. Cuando se usan dos o más tipos de agentes de ajuste del pH, la adición del agente de ajuste del pH se puede realizar añadiendo y dispersando un tipo de agente de ajuste del pH, y luego añadiendo y dispersando otro tipo de agente de ajuste del pH.

El método de preparación puede comprender además realizar un proceso de enfriamiento después de la mezcla del agente de suspensión mixto con la dispersión acuosa de esmectita. La mezcla resultante se puede enfriar hasta temperatura ambiente. El método de enfriamiento puede ser todos los métodos de enfriamiento comúnmente usados en la materia, por ejemplo, enfriamiento a temperatura ambiente.

El método de preparación puede comprender además añadir, a la mezcla enfriada, cualquier ingrediente seleccionado del grupo que consiste en edulcorantes, conservantes, aromas y colorantes, y mezclar los mismos. Cuando están comprendidos dos o más de los ingredientes anteriores, el proceso anterior se puede realizar dispersando un ingrediente, y luego añadiendo otro ingrediente. Preferentemente, el proceso de adición puede avanzar mientras continúa la agitación.

El método de preparación de la presente invención se caracteriza porque el agente de suspensión polimérico y el agente de suspensión de bajo peso molecular se mezclan primero para preparar un agente de suspensión mixto, y luego se mezcla el agente de suspensión mixto con una dispersión

acuosa de esmectita. Se confirmó que cuando se prepara una preparación de suspensión que contiene esmectita usando el método según la presente invención, se puede prevenir un aumento excesivo en la viscosidad de la composición, y la composición presentó excelente dispersabilidad, proporcionando así una suspensión con una alta velocidad de hundimiento. La tasa de hundimiento de la preparación de suspensión es un requisito muy importante en términos de la autorización como un fármaco, y una mala tasa de hundimiento puede provocar problemas de almacenamiento del fármaco, y se deteriora la uniformidad del fármaco, reduciéndose así los efectos del tratamiento para pacientes que toman el fármaco. A este respecto, la presente invención tiene significancia técnica en que se puede proporcionar una suspensión con una alta velocidad de hundimiento.

Un agitador usado en la presente invención para la preparación de la suspensión puede ser cualquier agitador comúnmente usado en la materia a la que se refiere la presente invención sin limitación, particularmente una paleta de hoja, pero la presente invención no se limita a esto.

En la preparación de la suspensión, la tasa de agitación puede variar de 100 rpm a 1.000 rpm, preferentemente de 400 rpm a 600 rpm, pero la presente invención no se limita a esto.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con detalle con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos experimentales. Estos Ejemplos y Ejemplos experimentales se proporcionan para fines ilustrativos solo, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Como la presente invención permite diversos cambios y tiene diversas formas, las realizaciones específicas y descripciones dadas a continuación se proporcionan solo para ayudar en el entendimiento de la presente invención y no pretenden limitar la presente invención a formas de divulgación específicas. Se debe entender que el alcance de la presente invención comprende todas las modificaciones, equivalentes y sustituyentes comprendidos en el espíritu y alcance técnico de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo experimental 1. Preparación de suspensión y confirmación de las propiedades de viscosidad de la formulación

Una suspensión que comprende un componente de arcilla tal como

esmetita puede tener una alta viscosidad. Sin embargo, cuando la viscosidad de la suspensión es demasiado alta, puede haber un problema en que la tasa de defectos de un producto aumenta durante su preparación, puede ser inconveniente para un usuario tomar un fármaco, y se puede reducir la eficacia del fármaco. Por tanto, se realizaron experimentos para confirmar las propiedades de viscosidad de una suspensión de esmetita y un efecto sobre las propiedades de formulación, especialmente la viscosidad de la suspensión. La composición específica de una suspensión de la presente invención es la misma que se muestra en la Tabla 2 (Ejemplo 1), y se prepararon por separado suspensiones que tenían las composiciones de Ejemplos comparativos 1 a 3, que se conocen como las composiciones de suspensiones de esmetita en la materia a la que se refiere la presente invención, para medir la viscosidad de cada suspensión.

Específicamente, para el ajuste del pH, se disolvieron ácido ascórbico (2,00 g) y ácido cítrico (4,00 g) en 200 ml de agua purificada a temperatura ambiente, y se disolvió por separado sorbato de potasio en 200 ml de agua purificada a temperatura ambiente. Además, se añadieron 500 g del líquido de maltitol polimérico (agente de suspensión polimérico, jarabe de maltitol polysorb 75/55A o jarabe de maltitol lycasin 85/55), 10 g de caramelo aromático (aroma) y 1,2 g de sacarina sódica (edulcorante) a un recipiente separado mientras se agitaba, y entonces se añadió la solución de ácido ascórbico/ácido cítrico a la misma mientras continuaba la agitación, y entonces se movió a un reactor. Mientras que una cantidad apropiada de dioesmetita, que se había filtrado a través de un tamiz de 1 mm antes de uso, se añadió en alícuotas a un reactor de homogeneizador de paleta de hoja, la agitación continuó para homogeneizar la mezcla. Se añadió una solución de conservante al reactor y se agitó para homogeneizar la mezcla. Después de 15 minutos de agitación, se obtuvieron aproximadamente 2 kg de una suspensión de color crema pálida del Ejemplo comparativo 1. Durante su preparación, la temperatura interna de la suspensión se mantuvo a 25 °C, y se ajustó la temperatura del reactor a través de un dispositivo de termostato de refrigeración, y la tasa de agitación del reactor fue 1.200 rpm. Se realizó la agitación durante 15 minutos, y se usó un agitador de tipo paleta de hoja.

En el caso del Ejemplo 1, se disolvieron completamente 300 g de azúcar blanca en 300 ml de agua purificada, se añadieron 3,5 g de goma xantana junto

con 100 ml de agua purificada, y se agitó durante 40 minutos para dispersar completamente los componentes. Posteriormente, se añadieron 115 g de glicerina y se agitó durante 5 minutos, se añadieron 1,25 g de ácido cítrico y se agitó durante 5 minutos, se añadieron 0,75 g de citrato de sodio y se agitó durante 5 minutos, se añadieron 100 g de dioesmeclita junto con 300 ml de agua purificada, la temperatura ascendió hasta 90 °C, y luego se agitó la disolución resultante durante 30 minutos a 40 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de confirmar el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadieron 0,7 g de benzoato de sodio y se agitaron durante 5 minutos, se añadieron 6 g de aroma de vainilla y se agitó durante 5 minutos, se añadieron 6 g de esencia de fresa y se agitó durante 5 minutos, y se añadieron 0,045 g de eritrosina, seguido por cuantificación hasta 1 L con agua purificada y agitación durante 10 minutos. La tasa de agitación del reactor fue 500 rpm, y se usó un agitador de tipo paleta de hoja.

Se prepararon las suspensiones de los Ejemplos comparativos 2 y 3 del mismo modo que se ha descrito anteriormente, excepto que solo se variaron el tipo y la cantidad del agente de suspensión polimérico; el tipo y la cantidad del edulcorante; el tipo y la cantidad del agente de ajuste del pH; y la cantidad del aroma. La composición específica de cada grupo experimental se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Se midió la viscosidad de cada una de las suspensiones del Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos 2 y 3. Específicamente, se dejó cada una de las muestras de suspensión del Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos 1, 2 y 3 a 5 °C durante 24 horas, y luego se midió la viscosidad de cada muestra usando el viscosímetro RheolabQC con probeta graduada CC27 bajo condiciones de temperatura de $25 \pm 0,1$ °C. El viscosímetro específico y las condiciones son las mismas que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

Instrumento de medición	RheolabQC CC27
Temperatura de medición	25 °C
Tiempo de relajación	24 horas
Parámetros	1) Tiempo de equilibrio térmico: 30 minutos

		2) Pre-cizallamiento a 100 s^{-1} , 30 segundos, y 5 puntos de medición 3) Cizallamiento a 100 s^{-1} a 1.400 s^{-1} , 60 segundos, y 20 puntos de medición
Valor de viscosidad		El promedio de 20 puntos de medición
Unidades		mPa·s

[Tabla 2]

Composición	Ejemplo 1 (% p/p)	Ejemplo comparativo 1 (% p/p)	Ejemplo comparativo 2 (% p/p)	Ejemplo comparativo 3 (% p/p)
API	Montmorillonita 8,76 %	Montmorillonita 30 %	Montmorillonita 30 %	Montmorillonita 30 %
Agente de suspensión de polímero	Goma xantana 0,22 %	Líquido de maltitol 25 %	Goma xantana 0,3 %	Goma xantana 0,25 %
Agente de suspensión de bajo peso molecular	Glicerina 10,07 %	-	-	-
Edulcorante	Sacarosa 6,13 %	Sacarina sódica 0,06 %	Sucralosa 0,0375 %	Sucralosa 0,0375 %
Conservante	Benzoato de sodio 0,06 %	Sorbato de potasio 0,175 %	Sorbato de potasio 0,175 %	Sorbato de potasio 0,175 %
Sabor	Sabor a vainilla 0,53 %	Aroma caramelo 0,5 %	Aroma caramelo 1 %	Aroma caramelo 1 %
	Esencia de fresa 0,53 %			
Agente de ajuste del pH	Citrato de sodio 0,07 %	Ácido ascórbico 0,1 %	Ácido ascórbico 0,1 %	Ácido ascórbico 0,1 %
Agente de ajuste del pH	Ácido cítrico 0,11 %	Ácido cítrico 0,2 %	Ácido cítrico 0,2 %	Ácido cítrico 0,2 %
Vehículo	Agua purificada hasta 100 %	Agua purificada hasta 100 %	Agua purificada hasta 100 %	Agua purificada hasta 100 %
Viscosidad	12,39-85,967 mPa·s	650,84-3594,6 mPa·s	2345,4 mPa·s	2938,7 mPa·s

Como se muestra en la Tabla 2 anteriormente, se confirmó que las suspensiones de esmectita conocidas de los Ejemplos comparativos 1, 2 y 3

tenían una viscosidad que es igual o superior a 80 veces a 300 veces la de la suspensión de esmectita del Ejemplo 1. La viscosidad de cada una de las suspensiones de los Ejemplos comparativos 1 a 3 es tan alta que es difícil que un usuario tome las suspensiones debido a la dificultad en tragarlas, y la
5 agitación no se realiza bien en la preparación de las suspensiones, dando como resultado un aumento de la tasa de defecto de los productos. Así, se ha determinado que es difícil usar las suspensiones de los Ejemplos comparativos 1 a 3 como preparaciones farmacéuticas en las que se requiere la introducción de nuevo equipo y similares para preparar suspensiones uniformemente
10 dispersas. Sin embargo, se confirmó que por que contiene tanto el agente de suspensión polimérico como el agente de suspensión de bajo peso molecular, la suspensión de esmectita de la presente invención tenía una viscosidad entre 10 mPa·s y 90 mPa·s, y así tiene propiedades de formulación adecuadas para su uso como una preparación farmacéutica, y se examinó si los tipos y las
15 cantidades de los agentes de suspensión afectaron sus propiedades de formulación.

Ejemplo experimental 2. Confirmación de la diferencia en las propiedades de formulación según los tipos y las cantidades de agentes de suspensión

20

Ejemplo experimental 2-1

Se requieren suspensiones para cumplir no solo la viscosidad, sino también una velocidad de hundimiento de un cierto nivel o superior para la estabilidad de la formulación. En particular, para la autorización de medicinas,
25 se requiere que la tasa de hundimiento sea 0,9 o más. Por tanto, para preparar una suspensión que cumple estas condiciones, se preparó la suspensión ajustando el contenido del agente de suspensión polimérico y el agente de suspensión de bajo peso molecular, y se examinaron las propiedades de formulación de cada suspensión. En particular, se preparó cada suspensión
30 usando el mismo método que el usado para preparar la suspensión del Ejemplo 1, excepto que se varió la cantidad de cada composición. Las composiciones específicas de cada grupo experimental son las mismas que se muestran en la Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

Composición	Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo compa- rativo 4	Ejemplo compa- rativo 5	Ejemplo compa- rativo 6	Ejemplo compa- rativo 7
API	Montmorillonita	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g
Agente de suspensión de polímero	Goma xantana	0,075 g	0,030 g	0,120 g	-	0,015 g	0,135 g	0,150 g
Agente de suspensión de bajo peso molecular	Glicerina	3,45 g	3,495 g	3,405 g	3,525 g	3,510 g	3,390 g	3,375 g
Edulcorante	Sacarosa	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,1 g
Conservante	Benzoato de sodio	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g
Sabor	Sabor a vainilla	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g
Sabor	Esencia de fresa	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g
Colorante	Eritrosina	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g
Agente de ajuste del pH	Ácido cítrico	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g
Agente de ajuste del pH	Citrato de sodio	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g
Vehículo	Agua purificada	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml

Se midió la tasa de hundimiento de cada suspensión preparada según las composiciones mostradas en la Tabla 3 anteriormente usando el siguiente método.

5

Se dispuso una muestra en una probeta de masa de 50 ml a temperatura ambiente, se mezcló mientras que se agitaba vigorosamente durante 1 minuto para marcar la altura del contenido, y esto se indicó como H_0 , y después de dejar durante 3 horas, se indicó la altura final del contenido como

H, y se calculó la tasa de hundimiento usando la Ecuación 1 a continuación.

[Ecuación 1]

$$\text{Tasa de hundimiento} = H/H_0$$

- 5 Además, se midió la viscosidad de cada suspensión usando el siguiente método. Se dejó que las muestras reposaran a 5 °C durante 24 horas, y luego se mantuvo el tiempo de equilibrio térmico durante 30 minutos y se obtuvo la viscosidad de cada grupo experimental usando un viscosímetro RheolabQC midiendo 20 secciones estabilizadas en el plazo de 60 segundos a una tasa de 100 s^{-1} a 1.400 s^{-1} y una temperatura de 25 °C.

10

[Tabla 4]

Grupo experimental	Fase	pH	Tasa de hundimiento	Viscosidad (mPa·s) (Tasa: 100 s^{-1} a 1.400 s^{-1})	Contenido de ingrediente
Ejemplo 1	Suspensión rosa	6,33	0,99	12,39-85,967	103,42
Ejemplo 2	Suspensión rosa	6,26	0,97	7,554-23,814	101,34
Ejemplo 3	Suspensión rosa	6,25	0,99	13,49-123,14	101,15
Ejemplo comparativo 4	Suspensión rosa	4,74	0,54	2,283-4,1567	97,63
Ejemplo comparativo 5	Suspensión rosa	5,91	0,38	5,16-12,045	99,30
Ejemplo comparativo 6	Suspensión rosa	6,50	0,98	21,46-138,55	95,79
Ejemplo comparativo 7	Suspensión rosa	6,28	0,99	15,78-156,42	95,87

Como se muestra en la Tabla 4 anteriormente, se confirmó que el grupo

experimental (Ejemplo comparativo 4) que no comprende el agente de suspensión polimérico y el grupo experimental (Ejemplo comparativo 5) que comprende un contenido muy bajo del agente de suspensión polimérico presentaron una tasa de envío muy baja. Se determinó que las composiciones de los Ejemplos comparativos 4 y 5 fueron inadecuadas como fármacos por el motivo de que la reducción en la tasa de hundimiento deteriora la estabilidad y uniformidad de una formulación, debido a la separación de capas durante el almacenamiento de la formulación.

También se confirmó que cuanto más alto era el contenido del agente de suspensión polimérico en la composición (Ejemplos comparativos 6 y 7), más alta era la viscosidad de la suspensión. En particular, en el caso de los Ejemplos comparativos 6 y 7, la proporción de productos defectuosos, en los que el contenido de un componente en la muestra está por debajo del patrón, era alta en el proceso de preparación. Esto está relacionado con la facilidad de preparación y la eficiencia de la suspensión, y debido a las características de formulación, la agitación no se realiza bien en el proceso de preparación, y así cada componente no era capaz de ser uniformemente dispersado en la suspensión. Sin embargo, como en los Ejemplos 1 a 3, se confirmó que las suspensiones que comprenden tanto el agente de suspensión polimérico como el agente de suspensión de bajo peso molecular tenían una viscosidad apropiada para ser adecuada para su uso como agentes farmacéuticos y presentaron excelente uniformidad de contenido y una alta velocidad de hundimiento en su preparación.

Ejemplo experimental 2-2

Para confirmar si la tasa de hundimiento se cumple incluso cuando están comprendidos el polímero y los agentes de suspensión de bajo peso molecular distintos de goma xantana y glicerina, se prepararon suspensiones y se examinó la tasa de hundimiento de cada suspensión.

Específicamente, se dispuso una cantidad apropiada de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable, se añadió goma xantana lentamente al recipiente según la composición y se agitó durante 10 minutos, y luego se dejó durante 24 horas para hinchar la disolución resultante. Después de añadir una cantidad apropiada de agua purificada a un tanque de mezcla de líquido, se añadió un edulcorante al tanque de mezcla de líquido según la composición, se

- agitó y se disolvió. Se añadió el líquido de goma xantana hinchada al tanque de mezcla de líquido, se agitó y se homogeneizó, y luego se añadió glicerina según la composición, se agitó y se homogeneizó. Se añadió una cantidad apropiada de agua purificada al tanque de mezcla de líquido, se añadió un
- 5 agente de ajuste del pH al tanque de mezcla de líquido según la composición, se agitó y se disolvió. El tanque de mezcla de líquido se calentó hasta 90 °C durante 45 minutos en el estado de agitación. Se dispuso una cantidad apropiada de agua purificada en un tanque de mezcla de líquido separado, y se
- 10 añadió esmetita lentamente en alícuotas según la composición, se dispersó uniformemente durante 30 minutos mientras se agitaba continuamente, y luego se añadió la dispersión acuosa de esmetita al tanque de mezcla de líquido que comprendía la suspensión. A partir de aquí, el tanque de mezcla de líquido se calentó hasta 90 °C durante 45 minutos en el estado de agitación, y luego se
- 15 enfrió hasta 35 °C mientras se agitaba continuamente. Se añadió una cantidad apropiada de agua purificada al tanque de mezcla de líquido, y se añadieron un conservante y un colorante según la composición y se disolvieron, y luego se añadió la disolución resultante al tanque de mezcla de líquido y se mezcló en él. Se detuvo la agitación, se añadió agua purificada según la composición y
- 20 luego se agitó adicionalmente durante 15 minutos, que luego se inyectó en una película de material compuesto medicinal para preparar una preparación de suspensión. Cada suspensión se preparó según las composiciones mostradas en la Tabla 5, pero las composiciones de la Tabla 5 para la preparación de cada suspensión se convirtieron en valores con respecto a 300 ml, preparando así 300 ml de suspensiones.
- 25 Se midió la tasa de hundimiento de cada una de las suspensiones preparadas usando el mismo método que el usado en el Ejemplo experimental 2-1.

[Tabla 5]

Composición	Ingredientes	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9
API	Montmorillonita	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g	3,0 g
Agente de suspensión de polímero		RC591 0,6 g	Goma xantana 0,1 g	HPC 1,2 g	Goma xantana 0,05 g	Goma xantana 0,05 g	-

Composición	Ingredientes	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9
Agente de suspensión de bajo peso molecular		Sorbitol 3,0 g	Glicerina 3,45 g	Glicerina 2,0 g	Glicerina 4,5 g	-	Glicerina 6,0 g
Edulcorante	Sacarosa	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1 g	2,1 g
Conservante	Benzoato de sodio	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g	0,02124 g
Sabor	Aroma de vainilla	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g
Sabor	Esencia de fresa	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g
Colorante	Eritrosina	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g	0,00135 g
Agente de ajuste del pH	Ácido cítrico	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g	0,03757 g
Agente de ajuste del pH	Citrato de sodio	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g	0,02247 g
Vehículo	Agua purificada	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml	Hasta 30 ml
-Contenidos de ingredientes por 1 sobre (30 ml, 34,26 g) de producto acabado							
-La gravedad específica de cada composición de suspensión fue $1,142 \pm 0,030$ g/ml							
Tasa de hundimiento		0,96	0,98	0,98	0,93	0,85	0,30

- Como se muestra en la Tabla 5, se confirmó que como en los Ejemplos comparativos 8 y 9, la suspensión que comprende el agente de suspensión polimérico o el agente de suspensión de bajo peso molecular solo tuvo una
- 5 baja tasa de hundimiento, es decir, inferior a 0,9, y así no fue adecuada para su uso como una medicina, pero todas las composiciones de los Ejemplos 4 a 7 según la presente invención que comprendieron tanto el agente de suspensión polimérico como el agente de suspensión de bajo peso molecular presentaron velocidades de hundimiento muy altas.
- 10 **Ejemplo experimental 3 Confirmación de la diferencia en las propiedades de formulación según el contenido de agente de suspensión de bajo peso**

molecular

Basándose en los experimentos anteriores, los experimentos se realizaron en la composición que comprende tanto el polímero como los agentes de suspensión de bajo peso molecular para confirmar el efecto del contenido del agente de suspensión de bajo peso molecular sobre las propiedades de formulación de la composición.

Específicamente, se preparó cada suspensión según la composición mostrada en la Tabla 6 a continuación usando el mismo método que el usado en el Ejemplo 1 del Ejemplo experimental 1, excepto que solo se varió el contenido del agente de suspensión de bajo peso molecular (otros ingredientes excepto por el polímero y los agentes de suspensión de bajo peso molecular fueron los mismos como se muestra en la Tabla 5).

[Tabla 6]

Composición	Ingredientes	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 12	Ejemplo comparativo 13
Agente de suspensión de plímero	Goma xantana	0,075 g	0,075 g	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Agente de suspensión de bajo peso molecular	Glicerina	1,45 g	2,45 g	3,450 g	4,45 g	5,45 g
- Contenidos de los ingredientes por 1 sobre (30 ml, 33,75 g) de producto acabado - La gravedad específica de cada composición de suspensión fue $1,125 \pm 0,030$ g/ml						

Se muestran los resultados de medir la textura, aroma y preferencia global de cada una de las suspensiones preparadas en la Tabla 7 a continuación. El panel consistió en un total de 10 adultos masculinos y femeninos, se sumaron las puntuaciones del panel para cada grupo experimental basado en 10 puntos y se dividieron entre 10, obteniéndose así un promedio.

[Tabla 7]

Grupos experimentales	Textura	Aroma	Preferencia global
Ejemplo comparativo 10	6,6	9,8	16,4

Grupos experimentales	Textura	Aroma	Preferencia global
Ejemplo comparativo 11	7,4	9,5	16,9
Ejemplo 1	9,7	9,7	19,4
Ejemplo comparativo 12	6,3	9,2	15,5
Ejemplo comparativo 13	4,8	8,8	13,6

5 Como se muestra en la Tabla 7 anteriormente, a medida que aumentó el contenido de glicerina hasta un cierto nivel o mayor, empeoró la textura rápidamente, pero la suspensión del Ejemplo 1 presentó textura significativamente potenciada y alta preferencia global en comparación con las suspensiones de los Ejemplos comparativos 10 a 14.