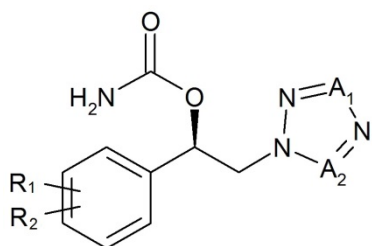


**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE COMPUESTO DE
CARBAMATO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN PARA LA MISMA**

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona a una composición
farmacéutica para administración oral que comprende un
compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, un isómero
del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente
aceptable del mismo como un ingrediente activo, y un método de
preparación para la misma:

[Fórmula 1]



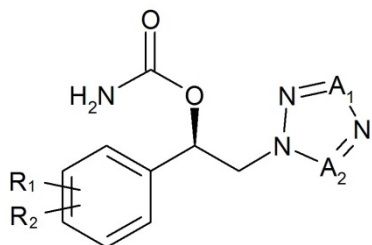
en donde,

R₁, R₂, A₁ y A₂ son los mismos como se definen en la
presente.

TÉCNICA ANTECEDENTE

El compuesto de carbamato (éster aril-2-tetrazolil
etílico de ácido carbámico) representado por la siguiente
Fórmula 1 y el método de preparación para el mismo se describen
en detalle en las Publicaciones de Patente Internacionales Nos.
WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2, que
se incorporan en la presente por referencia:

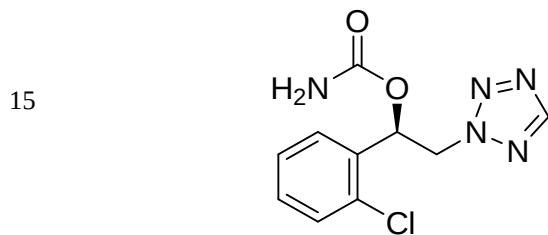
[Fórmula 1]



5 en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo de C_1 - C_8 , alquilo de C_1 - C_8 , tioalcoxi de C_1 - C_8 y alcoxi de C_1 - C_8 ; y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es N.

10 Un ejemplo específico del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 puede ser un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 2 (éster (R)-1-(2-chlorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico):

[Fórmula 2]



El compuesto de carbamato de la Fórmula 2 se conoce como un fármaco anti-epiléptico efectivo utilizado para enfermedades del sistema nervioso central, pero estudios sobre una formulación específica para la administración oral para aplicarla al cuerpo humano no se han descrito. Para los fármacos que son aplicados al cuerpo humano, el diseño de la formulación es esencial. Para ser efectivos como fármacos, se requieren formulaciones específicas tales como tabletas,

20

25

cápsulas, inyecciones y ungüentos.

En el caso de obtener actividad farmacológica al administrar el compuesto, es requerido que el efecto debe aparecer rápidamente, y debe ser adecuado para asegurar una
5 concentración uniforme del ingrediente activo en la sangre al repetir la administración durante un período de tratamiento prolongado. Para obtener un efecto rápido, una preparación de inyección puede ser apropiada, pero hay una desventaja en que el uso es limitado debido a la ruta de administración. Como
10 tal, hay demanda incrementada por desarrollar una forma de dosificación sólida oral novedosa para lograr este propósito.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMA TÉCNICO

La solubilidad (1.8 a 2.0 mg/mL) del compuesto de
15 carbamato de la Fórmula 1 en el intervalo de pH *in vivo* (pH 1.2 a 6.8) no limita la absorción de las tabletas que tienen un ingrediente activo de 12.5 a 400 mg (BCS; Amidon, G.L. y colaboradores, Pharmaceutical research, 12:413-420 (1995)). Además, en base a la dosis anterior, el tamaño de partícula del
20 compuesto no se espera que tenga un efecto significativo en la uniformidad de las unidades de dosificación. Más bien, la micronización no es recomendada para el propósito de uniformidad de las unidades de dosificación puesto que directamente afecta la capacidad de flujo y estabilidad del
25 ingrediente farmacéutico activo, para de esta manera afectar la

uniformidad de contenido y el contenido.

Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que la velocidad de disolución del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 es variable a pesar de su alta solubilidad. La
5 velocidad de disolución de la formulación es una condición necesaria para el efecto terapéutico rápido y consistente, y control de calidad. Además, si la velocidad de disolución es variable, puede causar problemas en el control de calidad de la formulación. Por lo tanto, los presentes inventores han
10 conducido estudios repetidos para resolver tales problemas.

Mientras tanto, en general, la micronización de las partículas no se adopta puesto que puede afectar directamente la capacidad de flujo y estabilidad de los fármacos, para de esta manera afectar la uniformidad de contenido y el contenido
15 de las formas de dosificación. Sin embargo, a través de estudios repetidos, los presentes inventores han concebido la forma de dosificación que puede lograr consistentemente una velocidad de disolución excelente al controlar el tamaño de partícula promedio de las partículas del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 incluido en la misma mediante micronización. Es
20 decir, la presente invención es sorprendente en que una persona experta en la técnica no habría concebido fácilmente que la velocidad de disolución del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 se pueda ajustar mediante micronización.

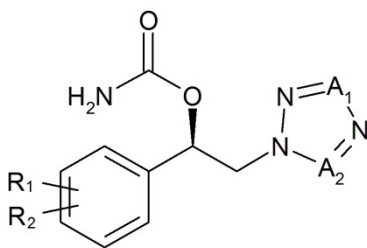
25 Por consiguiente, un objetivo de la presente

invención es la provisión de una composición farmacéutica para administración oral que comprende un compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo y un método de preparación para la misma.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende partículas de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo; y un portador farmacéuticamente aceptable; en donde un diámetro de partícula $d(0.9)$ de las partículas del ingrediente activo es menos de $300\text{ }\mu\text{m}$:

[Fórmula 1]



en donde,

R_1 y R_2 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo de C_1 - C_8 , alquilo de C_1 - C_8 , tioalcoxi de C_1 - C_8 y alcoxi de C_1 - C_8 ; y

uno de A_1 y A_2 es CH , y el otro es N .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica para administración oral que comprende una etapa de mezclar partículas del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo con un portador farmacéuticamente aceptable, y formar en tabletas; en donde un diámetro de partícula $d(0.9)$ de las partículas del ingrediente activo es menos de 300 μm .

10

EFFECTOS DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar una forma de dosificación sólida oral que muestra efectos terapéuticos rápidos y consistentes al realizar excelente desintegración y una disolución rápida.

15

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica que muestra los resultados de la prueba de disolución de los Ejemplos 1 a 5 y Ejemplos Comparativos 1 a 3.

MODO PARA LA INVENCION

20

La presente invención es descrita en detalle después en la presente.

Todos los términos técnicos utilizados en la presente invención, a menos de que sea definido de otra manera, tienen el mismo significado como es comúnmente entendido por una persona experta en la técnica de la presente invención. Además,

25

aunque métodos y muestras preferidas son descritos en la presente, unos similares o equivalentes también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Se debe entender que todas las designaciones
5 numéricas—por ejemplo, pH, temperatura, tiempo, concentración, d(0.9) y d(0.5)—utilizadas por toda la presente especificación se pueden modificar por el término “aproximadamente” en todos los casos. Cuando el término “aproximadamente” se utiliza en la descripción de la presente invención, puede significar $\pm 10\%$,
10 $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$ en referencia a un porcentaje. En una modalidad, puede significar $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$. Por ejemplo, “aproximadamente 5” se propone para incluir cualquier valor entre 4.5 y 5.5, entre 4.75 y 5.25, entre 4.9 y 5.1, o entre 4.95 y 5.05.

Como se utiliza en la presente, el término
15 “partícula” se refiere a partículas de sustancia de fármaco individuales, si las partículas existen solas o agregadas. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención que comprende el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 puede contener agregados que tienen un diámetro de partícula d(0.9)
20 de 300 μm o más. Sin embargo, en el caso en el cual el diámetro de partícula d(0.9) de las partículas de fármaco principales que constituyen el agregado es menos de 300 μm , 250 μm o menos, 200 μm o menos, 150 μm o menos, 130 μm o menos, o 100 μm o menos, se considera que el agregado por sí mismo satisface las
25 restricciones del tamaño de partícula definidas en la presente,

y la composición está dentro del alcance de la presente invención.

Por consiguiente, con respecto a las partículas del compuesto de carbamato de la Fórmula 1, la referencia al tamaño
5 de partícula tal como diámetro de partícula $d(0.9)$ y diámetro de partícula $d(0.5)$ significa que el promedio de las partículas del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 en la muestra tiene un volumen estimado menor que o igual al volumen calculado para partículas esféricas con un diámetro igual a un diámetro dado,
10 en base a la suposición de que la forma de las partículas es esférica. La distribución de tamaño partícula es bien conocido para aquellos expertos en la técnica y se puede medir por una técnica de dispersión de luz de láser tal como aquella descrita y discutida enseguida. En una modalidad de la presente
15 invención, el tamaño de partícula del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 se midió por el uso de un analizador de tamaño de partícula Malvern.

Como se utiliza en la presente, " $d(0.9)$ " significa que 90% del volumen de partícula tiene un diámetro en un
20 intervalo de diámetro d específico. Específicamente, significa que el diámetro de partícula $d(0.9)$ del punto donde la frecuencia acumulativa de la distribución de volumen alcanza 90% mediante la acumulación de las partículas del diámetro de partícula más pequeño está dentro del intervalo del diámetro d
25 específico.

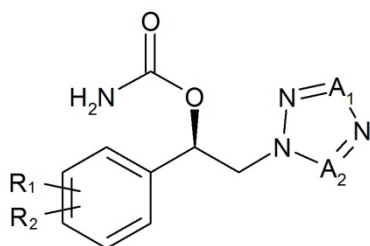
Como se utiliza en la presente, "d(0.5)" significa que 50% del volumen de partícula tiene un diámetro en un intervalo de diámetro d específico. Específicamente, significa que el diámetro de partícula d(0.5) del punto donde la frecuencia acumulativa de la distribución de volumen alcanza 50% mediante la acumulación de partículas del diámetro de partícula más pequeño está dentro del intervalo del diámetro d específico.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral que contiene el compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un método de preparación para la misma.

Todos los detalles específicos relacionados a la presente invención, descritos enseguida se pueden aplicar claramente a la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención así como el método de preparación para la misma.

[Fórmula 1]

20



en donde,

25

R₁ y R₂ son cada uno independientemente seleccionados

del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈, tioalcoxi de C₁-C₈ y alcoxi de C₁-C₈; y

uno de A₁ y A₂ es CH, y el otro es N.

5 En la presente invención, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo puede tener una distribución de tamaño de partícula en el cual el diámetro de partícula d(0.9) del punto donde la frecuencia acumulativa de la distribución de volumen alcanza 90% mediante la acumulación de partículas del diámetro de partícula más pequeño es menos de 300 μm , y más específicamente, puede tener un diámetro de distribución de partícula en el cual el diámetro de partícula d(0.9) es 250 μm o menos, 200 μm o menos, 150 μm o menos, 130 μm o menos o 100 μm o menos. El límite más bajo del diámetro de partícula d(0.9) no está limitado específicamente, y puede ser, por ejemplo, mayor que 0 μm , 30 μm o más, o 50 μm o más, pero no está limitado al mismo.

20 En una modalidad de la presente invención, en el compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, el diámetro de partícula d(0.5) del punto donde la frecuencia acumulativa de la distribución de volumen alcanza 50% mediante la acumulación de partículas del diámetro de partícula más pequeño puede estar en el intervalo de 5 a 80 μm , 25

y más específicamente, el diámetro de partícula $d(0.5)$ puede estar en el intervalo de 7 a 70 μm , 10 a 60 μm , o 15 a 50 μm .

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser cualquier forma de dosificación sólida conocida en este campo técnico. Específicamente, la forma de dosificación sólida puede estar en la forma de tabletas o cápsulas, y más específicamente, puede estar en la forma de tabletas comprimidas, tabletas multi-comprimidas, tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de película, cápsulas duras o cápsulas blandas. De preferencia, la forma de dosificación sólida puede estar en la forma de tabletas, particularmente en la forma de tabletas comprimidas o tabletas recubiertas de película, pero no está limitado a las mismas.

La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la presente invención de preferencia muestra los siguientes criterios de disolución cuando se prueban para la disolución *in vitro*. Es decir, la forma de dosificación sólida oral muestra propiedades de disolución en la cual una cantidad del fármaco que excede 81% en peso se disuelve dentro de 30 minutos. De preferencia, la forma de dosificación sólida oral muestra propiedades de disolución en la cual 85% en peso o más, más de preferencia 90% en peso o más, y aún más de preferencia 91% en peso o más del fármaco se disuelve dentro de 30 minutos.

Convencionalmente, los resultados de las pruebas de disolución se establecen como un promedio sobre un número dado-

usualmente seis (6) formas de administración (por ejemplo, tabletas, cápsulas, suspensiones u otras formas de administración). Las pruebas de disolución se realizan típicamente en medio acuoso amortiguado al intervalo de pH observado en el tracto gastrointestinal (pH 1 a 7.4) y ajustado a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) para mantener las condiciones fisiológicamente relevantes. Cuando la forma de administración que es probada es una tableta, una paleta que gira a 50 a 75 rpm se utiliza típicamente para probar la velocidad de disolución de la tableta. La cantidad del compuesto de carbamato disuelto de la Fórmula 1 se puede determinar rutinariamente mediante HPLC. La prueba de disolución sirve como una herramienta de control de calidad.

En una modalidad, la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención puede comprender el ingrediente activo (es decir, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo) en un intervalo de dosis de 5 mg a 400 mg. Más específicamente, el ingrediente activo puede estar comprendido en una dosis de 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg.

En una modalidad, cuando la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención es una tableta, la tableta se puede preparar por mezclado directo del compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o

una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéuticamente aceptable, o mediante formación de tabletas por granulación en seco/húmedo.

En una modalidad, el portador farmacéuticamente
5 aceptable se puede seleccionar del grupo que consiste de un diluyente, un desintegrante, un lubricante y cualquier combinación de los mismos, pero no está limitado a los mismos.

En una modalidad, el portador farmacéuticamente aceptable puede comprender además un surfactante.

10 En una modalidad, el diluyente puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste de almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado, almidón de papa, almidón de harina de trigo, almidón de arroz glutinoso, almidón de camote, almidón de tapioca, almidón de arroz, almidón de maíz ceroso,
15 sacarosa, lactosa anhidra, hidrato de lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, maltitol, eritritol, silicato de aluminio sintético, hidroxipropil almidón, celulosa microcristalina y celulosa cristalina. Específicamente, el diluyente puede ser uno o más seleccionado del grupo que
20 consiste de hidrato de lactosa, silicato de aluminio sintético, hidroxipropil almidón, celulosa microcristalina y celulosa cristalina. Más específicamente, el diluyente puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste de hidrato de lactosa y celulosa microcristalina, pero no está limitado a los mismos.
25 Además, en una modalidad, la celulosa microcristalina se puede

utilizar como el primer diluyente, y la lactosa se puede utilizar como el segundo diluyente.

En una modalidad, el desintegrante puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste de hidroxipropil
5 celulosa baja sustituida, celulosa microcristalina, almidón, lactosa anhidra, hidrato de lactosa, almidón glicolato de sodio, crospovidona, carboximetil celulosa y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, hidroxipropil
celulosa, almidón de maíz, y croscarmelosa y una sal
10 farmacéuticamente aceptable de los mismos. Específicamente, el desintegrante puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste de almidón glicolato de sodio, crospovidona, carboximetilcelulosa y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, hidroxipropil celulosa, almidón de maíz, y
15 croscarmelosa y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Más específicamente, el desintegrante puede ser almidón glicolato de sodio, pero no está limitado al mismo.

En una modalidad, el lubricante puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste de dióxido de silicio, sílice anhidra coloidal, trisilicato de magnesio, fosfato de
20 calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, celulosa en polvo, almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, aceite mineral,
25 aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc y ácido

esteárico. Más específicamente, el lubricante puede ser dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio o una combinación de los mismos, pero no está limitado a los mismos.

En una modalidad, el surfactante puede ser uno o más
5 seleccionados del grupo que consiste de polisorbato 80, oleoil
macrogol glicérido, linoleoilo, caprilcaproil macrogol
glicérido, polioxilglicérido, hidroxipropil metilcelulosa
(HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), carboximetilcelulosa de
sodio, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, oleato de
10 sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio. Específicamente, el
surfactante puede ser uno o más seleccionado del grupo que
consiste de lauril sulfato de sodio, oleato de sodio y dioctil
sulfosuccinato de sodio. Más específicamente, el surfactante
puede ser lauril sulfato de sodio, pero no está limitado al
15 mismo.

En una modalidad, la composición farmacéutica para
administración oral de la presente invención puede comprender
los siguientes componentes cuando se prepara por un método de
compresión directo:

20 5 a 35% en peso del ingrediente activo, 55 a 90% en
peso del diluyente, 2 a 6% en peso del desintegrante y 0.1 a 4%
en peso del lubricante, en base al peso total de la composición
farmacéutica.

En otra modalidad, la composición farmacéutica para
25 administración oral de la presente invención puede comprender

los siguientes componentes cuando se prepara por un método de compresión directo:

10 a 30% en peso del ingrediente activo, 65 a 85% en peso del diluyente, 3 a 5% en peso del desintegrante y 0.3 a 1%
5 en peso del lubricante, en base al peso total de la composición farmacéutica.

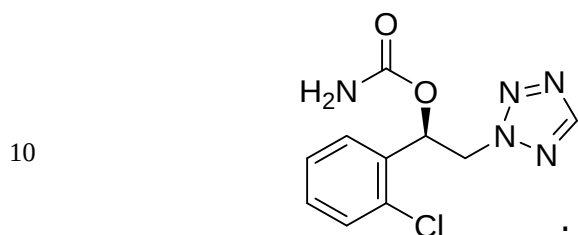
Además de los componentes mencionados en lo anterior, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros componentes tal como un aglutinante, un
10 agente de recubrimiento de película, un colorante, una fragancia, un edulcorante, un agente saborizante y un conservador dentro de un intervalo que no afecte el propósito de la presente invención.

En una modalidad, cuando la composición farmacéutica
15 de acuerdo con la presente invención está en la forma de una tableta recubierta de película, la composición farmacéutica puede comprender un agente de recubrimiento de película. Típicamente, el agente de recubrimiento de película puede estar comprendido en una cantidad de 2 a 4% en peso en base al peso
20 total de la composición farmacéutica, y que incluye un agente formador de película, un plastificante, un lubricante y opcionalmente uno o más pigmentos. Como es descrito enseguida, la tableta recubierta de película se puede preparar al llevar a cabo adicionalmente una etapa de recubrimiento después de la
25 compresión directa. Como el agente de recubrimiento de

película, se puede utilizar un agente de recubrimiento de película convencional tal como Opadry.

En la presente invención, un ingrediente activo preferido es un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 2, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 2]



Además, la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica para administración oral que comprende una etapa de mezclar partículas del compuesto de carbamato de la Fórmula 1, un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo con un portador farmacéuticamente aceptable, y formar tabletas; en donde el tamaño de partícula promedio del 90% inferior de las partículas de ingrediente activo (d(0.9)) es menos de 300 μm .

La formación de tabletas se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier método conocido en este campo técnico, y de preferencia puede ser compresión directa.

La composición farmacéutica para administración oral preparada por el método anterior puede ser de la forma—por

ejemplo, redonda, ovalada, oblonga, rectangular, cilíndrica u otra forma adecuada. Además, el tamaño se puede cambiar de acuerdo con la concentración del ingrediente activo.

En una modalidad, cuando la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención está en la forma de una tableta recubierta, la etapa de recubrimiento después de la formación en tableta puede ser comprendida adicionalmente. Específicamente, la tableta recubierta puede ser una tableta recubierta de película. Típicamente, el agente de recubrimiento de película puede estar comprendido en una cantidad de 2% en peso a 4% en peso en base al peso total de la composición farmacéutica. El agente de recubrimiento de película puede incluir un agente formador de película, un plastificante, un lubricante y opcionalmente uno o más pigmentos. Como el agente de recubrimiento de película, se puede utilizar un agente de recubrimiento de película convencional tal como Opadry.

La composición farmacéutica proporcionada de acuerdo con la presente invención se puede utilizar para prevenir o tratar enfermedades del sistema nervioso central.

En una modalidad, la enfermedad del sistema nervioso central se puede seleccionar de ansiedad, depresión, convulsión, epilepsia, migraña, trastorno bipolar, abuso de drogas, fumador, trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), obesidad, trastornos del sueño, apoplejía, dolor neuropático, trastornos cognitivos, neurodegeneración y

espasmo muscular, pero no está limitado a los mismos.

Como se utiliza en la presente, los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se refieren a reducir o eliminar la probabilidad de una enfermedad.

5 Como se utiliza en la presente, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a eliminar una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes conjuntamente o en parte.

Después ensguida, la presente invención será explicada en más detalle a través de los ejemplos de trabajo.
10 Sin embargo, los siguientes ejemplos de trabajo se proponen solamente para ilustrar una o más modalidades y no se proponen para limitar el alcance de la invención.

Ejemplo de Preparación: Síntesis del Compuesto de Prueba (éster (R)-1-(2-chlorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico)
15

El éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico (el compuesto de carbamato de la Fórmula 2) se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Preparación 50 de la Publicación de PCT No. WO 2010/150946.

20 **Ejemplos 1 a 5 y Ejemplos Comparativos 1 a 3: Preparación de formas de dosificación oral que compreden el Compuesto de Prueba mediante compresión directa**

De acuerdo con las composiciones y contenidos representados en la Tabla 1, los componentes se mezclaron y se
25 formaron en tabletas (compresión directa). Después, las

tabletas se recubrieron de película con un agente de recubrimiento de acuerdo con un método de recubrimiento convencional para tabletas.

[Tabla 1]

Artículo		Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejempl o 3	Ejempl o 4	Ejempl o 5	Ejemplo Compar a-tivo 2	Ejempl o Compa ra-tivo 3
Ingredien te activo	Compuesto de carbamato de la Fórmula 2 (mg)	200.0	200.0	200.0	50.0	50.0	50.0	200.0	200.0
	Tamaño de partícula d(0.9)	460 µm	166 µm	50 µm	112 µm	206 µm	99 µm	300 µm	300 µm
	Tamaño de partícula d(0.5)	220 µm	37 µm	18 µm	34 µm	48 µm	24 µm	-	-
Diluyente	Celulosa microcristalina (mg)	345.20	345.20	345.20	172.60	172.60	172.60	337.20	345.20
	Hidrato de lactosa (mg)	217.36	217.36	217.36	158.68	158.68	158.68	217.36	217.36
Desinte-grante	Almidón glicolato de sodio (mg)	30.48	30.48	30.48	15.24	15.24	15.24	30.48	30.48
Lubricant e	Dióxido de silicio coloidal (mg)	2.24	2.24	2.24	1.12	1.12	1.12	2.24	2.24
	Estearato de magnesio (mg)	4.72	4.72	4.72	2.36	2.36	2.36	4.72	4.72
Surfactan te	Lauril sulfato de sodio (mg)	-	-	-	-	-	-	8	-

Peso total (mg)	800	800	800	400	400	400	800	800
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Ejemplo Experimental: Prueba de disolución

Una prueba de disolución se realizó en las formas de dosificación sólidas preparadas en los Ejemplos 1 a 5 y Ejemplos Comparativos 1 a 3 de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos bajo las siguientes condiciones.

<Condiciones de disolución>

Medio de disolución: solución acuosa de ácido clorhídrico 0.01 N, 900 mL

Dispositivo: Aparato II (método de paleta), 75 rpm

Temperatura: 37°C

Los resultados de la velocidad de disolución se representan en la Tabla 2 y la Figura 1.

Después de 10, 20, 30, 45 y 60 minutos desde el inicio de la prueba, las muestras se tomaron y se analizaron para el Compuesto de Prueba mediante HPLC a 215 nm.

[Tabla 2]

Tiempo (min.)	Ingrediente activo disuelto (% en peso)							
	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	38	85	95	91	79	91	60	57
20	58	91	98	92	86	92	71	70

30	68	95	98	93	91	93	81	80
45	75	96	99	95	95	93	86	85
60	80	98	99	96	97	94	90	89