



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 381**

51 Int. Cl.:
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06767078 .6**
96 Fecha de presentación : **21.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1900368**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Comprimido que contiene un ingrediente activo difícilmente soluble.**

30 Prioridad: **22.06.2005 JP 2005-182415**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2011

73 Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es: **Marunaka, S. y**
Fukuta, M.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 381 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

Comprimido que contiene un ingrediente activo difícilmente soluble.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido, particularmente un comprimido que contiene un ingrediente activo difícilmente soluble.

Antecedentes de la invención

10 En un comprimido que contiene un ingrediente difícilmente soluble, se presenta una variación en el comportamiento de disolución de un ingrediente activo en ciertos casos. Puesto que esta variación está asociada con una variación en la absorción del ingrediente activo, el alcance de la variación llegando hasta un cierto nivel o más puede tener como resultado también una variación en la eficacia de un medicamento. Además, incluso cuando no hay tal problema sustancial, es más deseable que no haya variación en la calidad en los productos, si existe la menor posibilidad de ello. Esto no se limita a un medicamento, sino que también es cierto en todos los productos.

15 Se conoce del documento JP11-322584 una preparación farmacéutica que contiene (A) bezafibrato, y (B) una HPC que tiene alrededor de 1 hasta alrededor de 5 mPa.s de viscosidad de una solución acuosa al 2% a 20°C. También se conoce del documento EP 1 334 732 una preparación estabilizada que comprende un fármaco inestable en preparación que contiene polietilenglicol y un agente de revestimiento que comprende una copolividona en vez de polietilenglicol con el cual está revestido el fármaco.

Descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

20 Los presentes inventores estudiaron intensamente y, como resultado, encontraron que una viscosidad de un aglutinante usado generalmente en un comprimido está asociada con una variación en el comportamiento de disolución de un ingrediente activo y, estudiada adicionalmente, dio como resultado la compleción de la presente invención.

Medios para resolver los problemas

25 La presente invención crea:

30 un comprimido que contiene desde alrededor de 3 hasta alrededor de 50% en peso (p/p) de un ingrediente activo difícilmente soluble basado en todo comprimido, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad, medida usando un viscosímetro de tipo B en una solución acuosa al 2% a 20°C, de alrededor de 1 hasta alrededor de 4 mPa.s como aglutinante, siendo el ingrediente activo difícilmente soluble (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

Efecto de la invención

Según la presente invención, se crea un comprimido que muestra una variación regulada en disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble.

Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1 es un gráfico que muestra el comportamiento de disolución de una preparación del Ejemplo Comparativo.

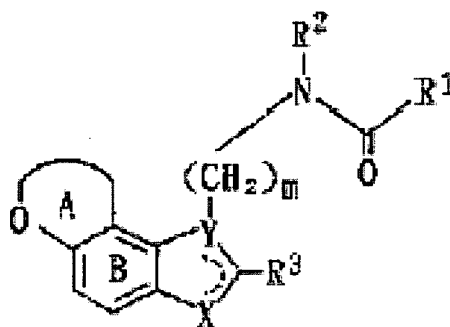
La Fig. 2 es un gráfico que muestra el comportamiento de disolución de una preparación del Ejemplo.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40 En la presente invención, la expresión "difícilmente soluble" significa que un ingrediente activo es difícilmente soluble en un disolvente acuoso, tal como un fluido corporal y los similares. Cuando el ingrediente activo no es difícilmente soluble, originalmente, una variación en el comportamiento de disolución del ingrediente activo es extremadamente pequeña. Por lo tanto, la presente invención se aplica preferiblemente a un ingrediente activo difícilmente soluble. En la presente descripción, "difícilmente soluble" significa específicamente que la solubilidad en agua a 20°C es alrededor de 1 g/l o menor. La presente invención se aplica más preferiblemente al ingrediente activo que tienen una solubilidad en agua (20°C) de alrededor de 0,7 g/l o menor, aún más preferiblemente 0,5 g/l o menor. Un límite superior de un grado de difícil solubilidad (*i. e.*, límite inferior de solubilidad) no está particularmente limitado, pero la presente invención se aplica normalmente al ingrediente activo que tiene solubilidad en agua (20°C) de alrededor de 0,005 g/l o más.

45 El ingrediente activo difícilmente soluble en esta invención es un compuesto difícilmente soluble representado por la fórmula (I):

50



[en la que R¹ representa un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente un sustituyente, R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente, X representa CHR⁴, NR⁴, O o S (R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente un sustituyente), Y representa C, CH o N, representa un enlace sencillo o un enlace doble, un anillo A representa un heterociclo de 5 hasta 7 miembros que contiene átomo de oxígeno, que tiene opcionalmente un sustituyente, un anillo B representa un anillo de benceno que tiene opcionalmente un sustituyente, y m representa un número entero de 1 hasta 4] o una sal del mismo (en lo sucesivo, sencillamente se refiere como un compuesto de fórmula (I) en algunos casos).

El compuesto (I) es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida (nombre general: Ramelteon) (en lo sucesivo se refiere como Compuesto A en algunos casos).

El compuesto (I) es el compuesto conocido útil como agente para prevenir o tratar el trastorno del sueño, descrito en el documento JP-A-10-287665, y se puede producir según métodos conocidos tales como el método descrito en la publicación o los similares. El documento EP 885 210 describe la síntesis de Ramelteon.

El comprimido de la presente invención contiene alrededor de 3% hasta alrededor de 50% en peso (p/p) de compuesto activo (I) difícilmente soluble, basado en todo el comprimido. Cuando un contenido del ingrediente activo difícilmente soluble sea menor que esta cantidad, originalmente, una variación en el comportamiento de disolución del ingrediente activo es extremadamente pequeña en el comprimido. El comprimido de la presente invención contiene tal ingrediente activo difícilmente soluble en agua en una cantidad de preferiblemente alrededor de 5% en peso (p/p) o más, más preferiblemente alrededor de 7% en peso (p/p) o más, particularmente preferiblemente alrededor de 10% en peso (p/p) o más. Además, un contenido del ingrediente activo difícilmente soluble en el comprimido de la presente invención es normalmente no mayor que alrededor de 50% en peso (p/p).

El comprimido de la presente invención contiene estearato de magnesio. El estearato de magnesio es un lubricante de uso general, y está disponible como producto comercial. Tal producto comercialmente disponible de estearato de magnesio contiene normalmente componentes distintos de estearato de magnesio, En la presente invención, desde un punto de vista de variación regulada en la disolución de un ingrediente activo y la mejora en el porcentaje de disolución, se usa apropiadamente estearato de magnesio en el que la proporción de ácido esteárico en una fracción de ácido graso (la relación de contenido de ácido esteárico) tenga un valor de alrededor de 90% o más. La relación de contenido de ácido esteárico se calcula según el método descrito en la Farmacopea Japonesa, 14^a edición. El comprimido de la presente invención contiene preferiblemente estearato de magnesio en una cantidad de alrededor de 0,7% en peso (p/p) o más, basado en todo el comprimido. El límite superior del contenido de estearato de magnesio no está particularmente limitado, pero normalmente no es mayor que alrededor de 2% en peso (p/p), basado en todo el comprimido.

El comprimido de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de alrededor de 1 hasta alrededor de 4 mPa.s (preferiblemente viscosidad de alrededor de 2 hasta alrededor de 3,4 mPa.s). La hidroxipropilcelulosa es un aglutinante de uso general y normalmente, cuando se usa como aglutinante para el comprimido, se usa hidroxipropilcelulosa que tiene una mayor viscosidad. La presente invención se caracteriza porque se usa hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad relativamente baja.

Tal hidroxipropilcelulosa está disponible, por ejemplo, como un producto comercialmente disponible (e. g., tipo SSL, tipo SL, Nippon Soda Co., Ltd.).

Inter alia, se prefiere la hidroxipropilcelulosa que tenga un bajo contenido de mineral obtenida por repetición de la purificación, y se prefiere la hidroxipropilcelulosa que tenga un residuo de ignición no mayor que alrededor de 0,2%, medido después de la ignición a 600±50°C. Además, se prefiere la hidroxipropilcelulosa que sea soluble en agua y un disolvente orgánico polar, tal como un alcohol, a temperatura normal y que tenga mayor solubilidad en agua.

En la presente memoria descriptiva, un valor numérico de una viscosidad es un valor numérico de una viscosidad medido usando un viscosímetro de tipo B en solución acuosa al 2% a 20°C.

El comprimido de la presente invención contiene preferiblemente alrededor de 3% en peso (p/p) de tal hidroxipropilcelulosa, basado en todo el comprimido.

- 5 El comprimido de la presente invención puede contener opcionalmente otros ingredientes activos y otros componentes tales como otros aditivos.

10 El comprimido de la presente invención se puede producir mezclando el ingrediente activo difícilmente soluble, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tenga una viscosidad de alrededor de 1 hasta alrededor de 4 mPa.s, así como otros componentes opcionalmente incorporados en una relación predeterminada y comprimir la mezcla en comprimidos según un método normal que se usa para la preparación.

Más específicamente, el comprimido se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente método.

15 Después de que un ingrediente activo difícilmente soluble y los componentes opcionalmente incorporados (excipiente, etc.) se mezclen homogéneamente en un secador de granulación de lecho fluidizado, la mezcla se pulveriza con una solución acuosa en la que está disuelta hidroxipropilcelulosa que tenga una viscosidad de alrededor de 1 hasta alrededor de 4 mPa.s, para granular en el secador, y después se seca en el mismo secador.

Los gránulos resultantes se muelen para obtener un polvo de tamaño de partículas ajustado.

El estearato de magnesio y los componentes opcionalmente incorporados (agente de desintegración, etc.) se añaden al polvo de tamaño de partículas ajustado y se mezclan para obtener gránulos para hacer el comprimido.

20 Los gránulos se comprimen en un comprimido en una prensa para comprimidos para obtener un comprimido no revestido.

El comprimido no revestido resultante se pulveriza con una solución de revestimiento con película en un dispositivo de revestimiento con película para obtener un comprimido revestido con película.

25 Según la presente invención, puesto que se mejora un porcentaje de disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble, y el porcentaje de disolución se converge hacia un valor definido aproximado, el comprimido de la presente invención tiene una variación de disolución regulada de un ingrediente activo difícilmente soluble. En la presente memoria descriptiva, la variación de disolución regulada significa que un factor de semejanza (función f2), que es un índice para evaluar la igualdad del comportamiento de disolución entre preparaciones con la misma formulación en 2 lotes diferentes arbitrariamente seleccionados, es 50 hasta 100. El factor de semejanza (función f2) es preferiblemente 70 hasta 100.

30 La misma formulación significa que los nombres y las cantidades de los componentes que se van a incorporar son sustancialmente los mismos, y los lotes de componentes que se van a incorporar pueden ser los mismos o diferentes.

El factor de semejanza se expresa mediante la siguiente ecuación.

Ecuación:

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (A_t - B_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

35 en la que A_t y B_t son porcentajes de disolución promedio de una preparación de ensayo A y una preparación de ensayo B, respectivamente, en cada momento de comparación de disolución, n es el número de momentos en el que se compara un porcentaje de disolución promedio, y no es menor que 6,

40 la preparación de ensayo A y la preparación de ensayo B son preparaciones con la misma formulación en 2 lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

los momentos de comparación de disolución se establecen como sigue:

(1) cuando 85% o más de promedio de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de ensayo A se eluye en 15 hasta 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

45 (2) cuando 85% o más de promedio de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de ensayo A se eluye después de 30 minutos o más, pero en un tiempo de ensayo definido:

$T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a , en las que T_a representa un momento apropiado en el que el porcentaje de disolución promedio de la preparación de ensayo A alcanza alrededor de 85%,

(3) cuando 85% o más de promedio de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de ensayo A no se eluye en un tiempo de ensayo definido:

Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta, en las que Ta representa un momento apropiado en el que el porcentaje de disolución promedio alcanza alrededor de 85% de un porcentaje de disolución promedio de la preparación de ensayo A en un tiempo de ensayo definido.

5 El comprimido de la presente invención se puede administrar oralmente según el régimen de administración de comprimidos usual.

Específicamente, por ejemplo, 4 hasta 16 mg de un ingrediente activo difícilmente soluble se pueden administrar oralmente una vez al día antes de ir a dormir.

Ejemplos

10 La presente invención se describirá con más detalle mediante los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, pero la presente invención no se limita a ellos.

En los siguientes ejemplos, como hidroxipropilcelulosa (viscosidad de 2 hasta 3,4 mPa.s), se usaron 1 a 2 g de hidroxipropilcelulosa, que se pesa precisamente, y tiene un residuo de ignición no mayor que 0,2%, medido después de la ignición a 600±50°C.

15 En los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos, como aditivo de preparación se usaron productos que cumplen con la Farmacopea Japonesa, 14ª edición o Pharmaceutical Excipients Standards 2003, con tal que entre los aditivos de preparación, como estearato de magnesio, se use producto que cumpla la Farmacopea Japonesa, 14ª edición, de la misma manera que los otros aditivos de preparación y, particularmente, se usó estearato de magnesio que tenía una relación de contenido de ácido esteárico de alrededor de 90% o más (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.).

20 Ejemplo de referencia 1

Después de que Compuesto A, lactosa y almidón de maíz fueran mezclados homogéneamente en un secador de granulación de lecho fluidizado según la formulación de la tabla 1, la mezcla se pulverizó con una solución acuosa en la que se había disuelto hidroxipropilcelulosa para granular en el secador, y después se secó en el mismo secador. Los gránulos resultantes se molieron con un tamiz punzonador de 1,5 mm de Φ usando un "power mill" para obtener un polvo de tamaño de partículas ajustado. Se añadieron almidón de maíz y estearato de magnesio al polvo de tamaño de partículas ajustado, y se mezclaron en un mezclador de volteo para obtener gránulos para hacer comprimidos. Los gránulos se comprimieron en un comprimido que pesaba 130 mg en una prensa de comprimidos usando un mazo de 7,0 mm de Φ para obtener un comprimido no revestido. El comprimido no revestido resultante se pulverizó con una solución de óxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en la que se había dispersado sesquióxido de hierro amarillo y copolividona en un dispositivo para revestir películas para obtener de cada uno alrededor de 270.000 comprimidos revestidos de película que contenían 4 mg u 8 mg de Compuesto A por comprimido.

Tabla 1

	4 mg	8 mg
Comprimido no revestido		
Compuesto A	4,0	8,0
Lactosa	101,6	97,6
Almidón de maíz	19,4	19,4
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 hasta 10 mPa.s)	4,0	4,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Revestimiento de película		
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,75	3,74
Copolividona	0,75	0,75
Óxido de titanio	0,5	0,5
Óxido de hierro amarillo	-	0,01
Total	135,0	135,0

Ejemplo 1

35 Después de que Compuesto A, lactosa y almidón de maíz fueran mezclados homogéneamente en un secador de granulación de lecho fluidizado según la formulación de la tabla 2, la mezcla se pulverizó con una solución acuosa en la que se había disuelto hidroxipropilcelulosa para granular en el secador, y después se secó en el mismo secador. Los gránulos resultantes se molieron con un tamiz punzonador de 1,5 mm de Φ usando un "power mill"

5 para obtener un polvo de tamaño de partículas ajustado. Se añadieron almidón de maíz y estearato de magnesio a este polvo de tamaño de partículas ajustado, y se mezclaron en un mezclador de volteo para obtener gránulos para hacer comprimidos. Los gránulos se comprimieron en un comprimido que pesaba 130 mg en una prensa de comprimidos usando un mazo de 7,0 mm de Φ para obtener un comprimido no revestido. El comprimido plano no revestido resultante se pulverizó con una solución de óxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, en la que se había dispersado óxido de hierro amarillo u óxido de hierro rojo, y copolividona en un dispositivo para revestir películas para obtener comprimidos revestidos de película de la Preparación A (ejemplo comparativo) y la Preparación B (ejemplo) que contenían 16 mg de Compuesto A por comprimido. El procedimiento se repitió tres veces para obtener 3 lotes de preparaciones (Preparación A: lote nº Z515A01, lote nº Z515A02 y lote nº Z515A03), (Preparación B: lote nº Z515G01, lote nº Z515G02 y lote nº Z515G03).

Tabla 2

	Preparación A (ejemplo comparativo)	Preparación B (ejemplo)
Comprimido no revestido		
Compuesto A	16,0	16,0
Lactosa	89,6	89,6
Almidón de maíz	19,4	19,4
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 hasta 10 mPa.s)	4,0	
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 hasta 3,4 mPa.s)		4,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Revestimiento de película		
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,74	3,74
Copolividona	0,75	0,75
Óxido de titanio	0,5	0,5
Sesquióxido de hierro amarillo	0,01	-
Sesquióxido de hierro	-	0,01
Total	135,0	135,0

Ejemplo 1 de ensayo

15 Según el método de la paleta en la Farmacopea Japonesa (50 rpm, 37°C, 900 ml de agua, n=6), se midió el comportamiento de disolución del Compuesto A en cada uno de los 3 lotes de la Preparación A (ejemplo comparativo) y la Preparación B (ejemplo). Los resultados se muestran en la Fig. 1 y la Fig. 2. Además, la tabla 3 y la tabla 4 muestran los resultados del cálculo de cada factor de semejanza.

Tabla 3

Factor de semejanza de la Preparación A	
Comparación de Z515A01 y Z515A02	43
Comparación de Z515A01 y Z515A03	29
Comparación de Z515A02 y Z515A03	45

Tabla 4

Factor de semejanza de la Preparación B	
Comparación de Z515G01 y Z515G02	81
Comparación de Z515G01 y Z515G03	98
Comparación de Z515G02 y Z515G03	85

Aplicabilidad industrial

20 Según la presente invención, se obtiene un comprimido que muestra variación regulada en disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que contiene alrededor de 3 hasta alrededor de 50% en peso (p/p) de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida basado en todo el comprimido, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad, medida usando un viscosímetro de tipo B en solución acuosa al 2% a 20°C, de alrededor de 1 hasta alrededor de 4 mPa.s como un aglutinante.
- 5

Fig. 1

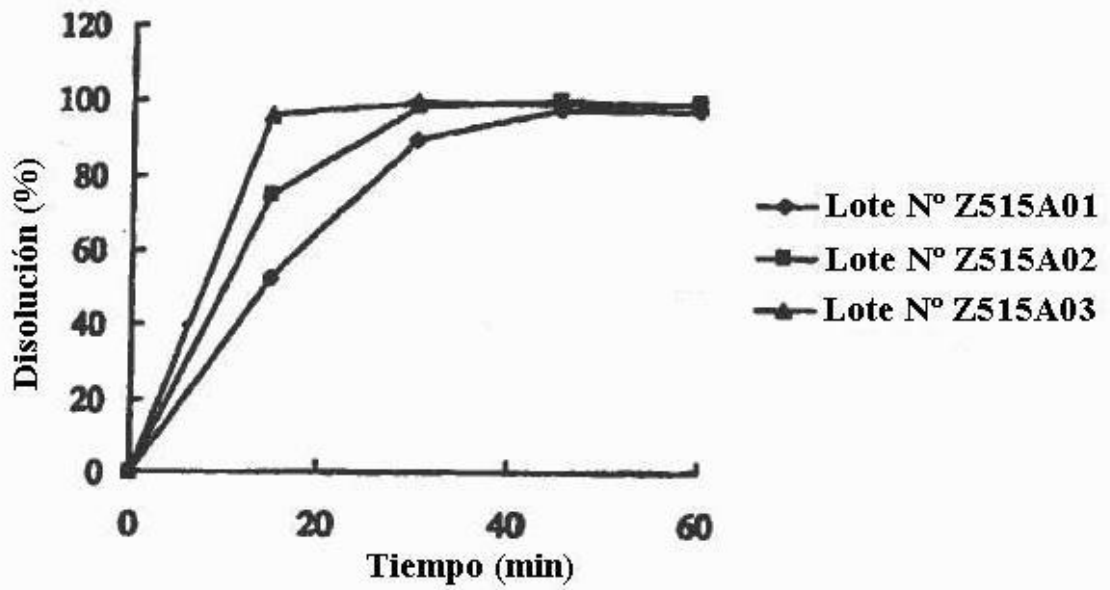


Fig. 2

