

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 902**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07805922 .7**
96 Fecha de presentación: **09.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2058010**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:
10.08.2006 JP 2006218145

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:
NOMURA, Yukihiro y
NONOMURA, Muneo

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 902 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida superior en estabilidad y propiedades de disolución que comprende un aglutinante de viscosidad baja.

5 Antecedentes de la invención

No es necesario decir que se requiere que los productos farmacéuticos sean eficaces y seguros. Para asegurar la eficacia y la seguridad de un producto farmacéutico, son extremadamente importantes no solo la eficacia y la seguridad del principio activo, sino también las propiedades con respecto a la fabricación farmacéutica tales como la estabilidad del principio activo en la preparación, las propiedades de disolución del fármaco de la preparación y similares. Por ejemplo, incluso si la preparación satisface un determinado nivel de calidad inmediatamente después de la producción, si el principio activo en la preparación se descompone con el tiempo, la preparación es problemática en términos de eficacia y seguridad como producto farmacéutico. En cuanto a las propiedades de disolución del fármaco de la preparación, cuando la disolución del fármaco de la preparación es demasiado lenta, el fármaco en la sangre puede no llegar a alcanzar una concentración eficaz y puede no lograrse la eficacia esperada. A la inversa, cuando la disolución del fármaco de la preparación es demasiado rápida, la concentración de fármaco en la sangre puede aumentar rápidamente y también puede aumentar el riesgo de efectos secundarios.

Como método para aumentar la estabilidad del principio activo en una preparación, se conoce la adición de una sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo. Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) (p. ej., derivado del ácido bencimidazol-7-carboxílico y similares) que tiene una acción fuerte antagonista del receptor de angiotensina II y útil como un fármaco terapéutico para la hipertensión y similares, es un compuesto cristalino estable frente a la temperatura, humedad, calor, etc. cuando es un compuesto sólido solo. Sin embargo, con frecuencia se produce distorsión del cristal debido a la presión, fricción, calor y similares aplicados en la granulación o compresión durante el procedimiento de producción, y se acelera la disminución del contenido con el tiempo. Se sabe suprimir la descomposición con el tiempo de una preparación añadiendo una sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo (referencia de patente 1: JP-A-5-194218).

Por otra parte, en el campo de los productos farmacéuticos, a menudo se venden varias preparaciones que contienen el mismo principio activo con diferentes contenidos de fármaco, con el propósito de controlar la dosis dependiendo de la gravedad de la enfermedad y similares. Con el fin de presentar una eficacia comparable a la del contenido y la seguridad en este caso, es necesario que la velocidad de disolución del fármaco de la preparación sea constante independientemente del contenido de fármaco. Sin embargo, se sabe que la capacidad de disgregación de los fármacos disminuye debido a que el peso de los comprimidos aumenta a medida que aumenta la escala de los comprimidos, y disminuyen las propiedades de disolución del fármaco. Puesto que la disolución del fármaco de una forma farmacéutica sólida está correlacionada con la capacidad de disgregación de la forma farmacéutica sólida, como método para mejorar las propiedades de disolución del fármaco de una forma farmacéutica sólida, en general se cambian el tipo de disgregante y el método de adición.

Descripción de la invención

Cuando se añadía una sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo para mejorar la estabilidad del principio activo en una forma farmacéutica sólida, se degradaba la capacidad de disgregación de la forma farmacéutica sólida, y las propiedades de disolución del fármaco de la forma farmacéutica sólida disminuían notablemente. En particular, la degradación de las propiedades de disolución del fármaco era notable a medida que aumentaba el contenido de principio activo en una forma farmacéutica sólida. Aunque los autores de la presente invención estudiaron diferentes tipos de disgregantes y los métodos de adición, no se podía mejorar la velocidad de disolución.

Por lo tanto, los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos en un intento de mejorar las propiedades de disolución del fármaco de una forma farmacéutica sólida que contiene una sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y encontraron que las propiedades de disolución del fármaco de la forma farmacéutica sólida se pueden mejorar inesperadamente por la adición a una preparación de un aglutinante de viscosidad baja, lo cual dio como resultado la realización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

- 50 (1) una composición farmacéutica sólida definida de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta;
- (2) la composición de (1) mencionada, que es un comprimido;
- (3) un método para mejorar la disolución de un compuesto, como se define en la reivindicación 4 adjunta.

En la composición y el método de la invención, el compuesto cristalino, o una de sus sales, es el ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico (en lo sucesivo abreviado a

veces como compuesto A).

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una gráfica que muestra las relaciones de disolución del ejemplo y los ejemplos de referencia.

La figura 2 es una gráfica que muestra las relaciones de disolución del ejemplo y los ejemplos de referencia.

5 Como sales del compuesto A, se pueden mencionar sales farmacéuticamente aceptables y, por ejemplo, se pueden mencionar sales del compuesto A con una base inorgánica, sus sales con base orgánica, sus sales con ácido inorgánico, sus sales con ácido orgánico y sus sales con aminoácido básico o ácido. Como ejemplos preferidos de las sales con base inorgánica se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de aluminio, sal de amonio. Como ejemplos preferidos de sales con la base orgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Como ejemplos preferidos de las sales con ácido inorgánico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como ejemplos preferidos de las sales con ácido orgánico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Como ejemplos preferidos de sales con aminoácido básico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con arginina, lisina y ornitina, y como ejemplos preferidos de sales con aminoácidos ácidos se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido aspártico y ácido glutámico.

20 En la producción de la composición farmacéutica de la presente invención, se puede añadir polietilenglicol uniformemente con el principio activo, en comparación con sustancias de tipo grasa y aceite que tienen un punto de fusión alto, y como resultado, se puede obtener una composición farmacéutica más estable con la descomposición del principio activo suprimida.

25 En la composición y el método de la invención se usan polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 1.000 a 10.000 (p. ej., polietilenglicol 6000 (Macrogol 6000) etc.). Estas sustancias de tipo grasa y aceite que tienen un punto de fusión bajo, se pueden usar solas o en una combinación de dos o más tipos de las mismas.

Como hidroxipropilcelulosa (HPC) que se usa en la presente invención, se usa una HPC que tiene una viscosidad de 1 - 4 mPa.s, medida a 20°C en disolución acuosa al 2%, usando un viscosímetro modelo B (viscosímetro de tipo Brookfield).

30 La hidroxipropilcelulosa de este tipo está disponible en el comercio, por ejemplo, como productos de NIPPON SODA CO., LTD., calidad SSL y calidad SL.

Como composición farmacéutica sólida de la presente invención se puede mencionar, por ejemplo, una forma farmacéutica sólida adecuada para la administración oral tal como comprimidos, gránulos, gránulos finos, cápsulas, píldoras, siendo preferidos los comprimidos.

35 La forma farmacéutica sólida se puede producir por un método conocido (p. ej., el método descrito en la Farmacopea Japonesa, 14ª edición, Principios Generales). Por ejemplo, se puede producir un comprimido incorporando la hidroxipropilcelulosa y el polietilenglicol en el principio activo, y después sometiendo la mezcla a moldeo. La incorporación se lleva a cabo por un método usado habitualmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas, tal como mezclamiento, amasamiento, concentración, cribado, agitación y similares. Por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa, el principio activo y el polietilenglicol se pueden mezclar directamente (adición en estado de polvo), o se añade un disolvente a la mezcla, seguido del amasamiento, granulación y secado convencionales. Alternativamente, se disuelven el polietilenglicol y la hidroxipropilcelulosa en un disolvente adecuado, después la disolución se mezcla uniformemente con el principio activo, seguido de amasamiento, granulación y secado convencionales (adición en un estado líquido). Además, un material líquido que contiene la hidroxipropilcelulosa y el polietilenglicol y un material líquido que contiene el principio activo, se pueden pulverizar independientemente sobre un material en polvo tal como un excipiente, seguido de mezcla del material resultante. En el caso de la "adición en un estado líquido", se puede usar cualquier disolvente que no ejerza una influencia indeseable en el principio activo, por ejemplo, agua, dimetilformamida, acetona, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, cloruro de metileno, tricloroetano etc. Tras completarse la mezcla, el material se somete a un procedimiento de moldeo convencional con presurización, para preparar los comprimidos que contienen el principio activo. El moldeo con presurización significa que se comprime un material con presurización en una forma deseada, que se refiere más en general a la formación de comprimidos.

45 También se puede añadir una variedad de aditivos que se van a usar para la preparación, integrándolos en la composición farmacéutica sólida de la presente invención en una etapa adecuada. Por ejemplo, se pueden añadir excipientes tales como celulosa microcristalina (p. ej., Avicel PH 101 (fabricada por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)), carboximetilcelulosa sódica, almidón de maíz, almidón de trigo, lactosa, sacarosa, glucosa, sulfato cálcico, fosfato cálcico, cloruro sódico etc., aglutinantes tales como goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona,

hidroxipropilcelulosa (en lo sucesivo abreviado a veces HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, etc., lubricantes tales como estearato magnésico, talco, silicato de aluminio sintético, laurilsulfato sódico, ácido bórico, óxido de magnesio, parafina, etc., colorantes, agentes de sabor y agentes para mejorar el olor.

5 Además, la composición farmacéutica sólida de la presente invención también se puede preparar en comprimidos recubiertos. El recubrimiento se puede llevar a cabo por un método conocido. Como agentes de recubrimiento se pueden usar agentes de recubrimiento convencionales (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona etc.), y como agentes auxiliares para el recubrimiento, se usa, por ejemplo, polietilenglicol 6000, polisorbato (p. ej., Tween 80, etc.), óxido de titanio y se pueden usar pigmentos tales como óxido de hierro rojo.

10 La composición farmacéutica sólida de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa en una proporción (en el comprimido recubierto es sin el recubrimiento) de 0,5 - 15% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, más preferiblemente 2 - 5% en peso en la composición. El polietilenglicol está contenido en una proporción (en el comprimido recubierto es sin el recubrimiento) de 0,5 - 15% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, más preferiblemente 2 - 5% en peso, en la composición. El principio activo está contenido en una proporción (en el comprimido recubierto es sin el recubrimiento) de 0,1 - 40% en peso, preferiblemente 1 - 30% en peso, más preferiblemente 2 - 25% en peso, en la composición. El contenido del principio activo es aproximadamente 1 - aproximadamente 150 mg, preferiblemente aproximadamente 2 - aproximadamente 100 mg, más preferiblemente aproximadamente 2 - aproximadamente 80 mg.

20 En relación con la capacidad de disgregación, la composición farmacéutica sólida de la presente invención preferiblemente se disgrega en 30 min en una disolución acuosa. La composición farmacéutica sólida de la presente invención así obtenida, por adición del polietilenglicol y la hidroxipropilcelulosa al principio activo, suprime la descomposición con el tiempo debida al modelo, y se convierte en una preparación extremadamente útil en clínica, superior en las propiedades de disolución.

25 La composición farmacéutica sólida de la presente invención se puede administrar de forma segura como un agente farmacéutico para un mamífero (p. ej., ser humano, perro, conejo, rata, ratón y similares).

La dosis de un paciente particular se determina teniendo en cuenta la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de eliminación, combinación de fármacos y similares, así como la gravedad de la enfermedad para la que el paciente está recibiendo el tratamiento. La dosis diaria es aproximadamente 0,05 - 500 mg, preferiblemente 0,1 - 100 mg, como compuesto representado por la fórmula (I).

30 Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación en relación con los ejemplos y ejemplos de referencia, que no debe considerarse que sean limitantes.

35 El compuesto A es el ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (punto de fusión: 191°C, solubilidad en agua a 20°C de aproximadamente 0,006 g/l). En los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se usaron productos compatibles con la Farmacopea Japonesa 14ª edición o los Excipientes Farmacéuticos Japoneses 2003, como aditivos de las preparaciones. De los aditivos de las preparaciones, aunque el estearato magnésico también es un producto compatible con la Farmacopea Japonesa 14ª edición, como otros aditivos de las preparaciones, tiene en particular una relación de contenido de ácido esteárico no inferior a aproximadamente 90% (Taihei Chemical Industrial Co. Ltd.).

40 Ejemplo 1

45 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 1), se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 4, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3,4 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un punzón biconvexo de 8,0 mm de diámetro, con 200 mg de peso, presión 8,5 kN.

Ejemplo 2

50 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 1), se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 4, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3,4 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un punzón convexo de tipo ovalado de 13 mm x 8 mm, con 400 mg de peso, presión 10,5 kN.

Ejemplo 3

5 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 5, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3,4 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un punzón biconvexo de 7 mm de diámetro, con 130 mg de peso, presión 7 kN.

Ejemplo 4

10 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 5, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3,4 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa cristalina y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un punzón biconvexo de 8,5 mm de diámetro, con 260 mg de peso, presión 8 kN.

Ejemplo 5

20 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 5, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3,4 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa cristalina y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un punzón biconvexo de 7 mm de diámetro, con 130 mg de peso, presión 7 kN.

Ejemplo 6

25 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 5, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3,4 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa cristalina y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un punzón biconvexo de 8,5 mm de diámetro, con 260 mg de peso, presión 7 kN.

Ejemplo de referencia 1

35 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación, se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 4, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un punzón biconvexo de 6,5 mm de diámetro, con 100 mg de peso, presión 7 kN.

Ejemplo de referencia 2

45 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación, se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 4, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un punzón biconvexo de 8 mm de diámetro, con 200 mg de peso, presión 8,5 kN.

Ejemplo de referencia 3

50 Usando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación, se mezclaron el compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 4, lactosa y almidón de maíz, y se pulverizó como líquido aglutinante una disolución acuosa de polietilenglicol 6000 como sustancia de tipo grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa.s), se granuló, se secó y se cribó. Se añadieron y mezclaron hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato magnésico, y la mezcla se formó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un punzón

convexo de tipo ovalado de 13 mm x 8 mm, con 400 mg de peso, presión 10,5 kN.

Ejemplo de referencia 4

5 Se añadió al 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (10 g) NaOH 0,40 N (167 ml) y la mezcla se agitó a 65-75°C durante 1-1,5 h. La mezcla se ajustó a pH 8 a temperatura ambiente con HCl 1 N, se añadió carbón activado (0,5 g) y la mezcla se agitó. El carbón activado se separó por filtración y el residuo se lavó con agua (17 ml). La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 N a 0-5°C. La mezcla se agitó a 40-45°C y después a 0-10°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (17 ml x 2 veces), y se secaron a 40°C para dar el compuesto A en forma de un polvo blanco (9,3 g, rendimiento 96%).

10 Ejemplo de referencia 5

15 Se añadió al 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (10 g) NaOH 0,36 N (150 ml) y la mezcla se agitó a 65-75°C durante 1,5 h. La mezcla se ajustó a pH 8 a temperatura ambiente con HCl 1 N, se añadió carbón activado (0,5 g) y la mezcla se agitó. El carbón activado se separó por filtración y el residuo se lavó con agua (50 ml). La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 0,5 N a 9-15°C. La mezcla se agitó a 40-45°C y después a 5-15°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (20 ml), y se secaron a 40°C para dar el compuesto A en forma de un polvo blanco (9,3 g, rendimiento 96%).

Ejemplo experimental

20 Los comprimidos obtenidos en los ejemplos 1, 2 y ejemplos de referencia 1, 2 y 3 se sometieron a un ensayo de acuerdo con el método de ensayo de disolución 2 (Método de paleta, 50 rpm, 37°C) y usando una mezcla de tampón de fosfato pH 6,8/agua (1:1), 900 ml, como disolución de ensayo.

Tabla 1

Composición	Ej. ref. 1	Ej. ref. 2	Ej. ref. 3	Ej. 1	Ej. 2
compuesto A	10,0	20,0	40,0	20,0	40,0
lactosa	51,0	102,0	204,0	102,0	204,0
almidón de maíz	23,0	46,0	92,0	46,0	92,0
hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6-10 mPa.s)	3,0	6,0	12,0	-	-
hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2-3,4 mPa.s)	-	-	-	6,0	12,0
macrogol 6000	3,0	6,0	12,0	6,0	12,0
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	9,5	19,0	38,0	19,0	38,0
estearato magnésico	0,5	1,0	2,0	1,0	2,0
total	100,0	200,0	400,0	200,0	400,0

Tabla 2

Composición	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
compuesto A	20	40	40	80
lactosa	53,9	107,8	29,3	58,6
almidón de maíz	20	40	13	26
hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2-3,4 mPa.s)	4	8	4	8
macrogol 6000	4	8	4	8
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	12,4	24,8	13	26
celulosa cristalina	15	30	26	52
estearato magnésico	0,7	1,4	0,7	1,4
total	130	260	130	260
forma	7 mm ϕ	8,5 mm ϕ	7 mm ϕ	8,5 mm ϕ

25 Como se muestra en las figuras 1 y 2, un comprimido que contiene un aglutinante de viscosidad baja muestra propiedades de disolución mejores cuando se compara con un comprimido que contiene un aglutinante que tiene una viscosidad convencional, y mediante la adición del aglutinante de baja viscosidad se pueden controlar fácilmente las propiedades de disolución del fármaco.

Aplicabilidad industrial

30 Puesto que la composición farmacéutica sólida de la presente invención es superior simultáneamente en estabilidad y en propiedades de disolución, es extremadamente útil como una técnica de preparación de productos farmacéuticos.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición farmacéutica sólida que comprende ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico cristalino, o una de sus sales, polietilenglicol que tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 y un punto de fusión de 20°C - 90°C, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de 1 - 4 mPa.s, medida a 20°C en disolución acuosa al 2% usando un viscosímetro de tipo Brookfield.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, que además comprende celulosa cristalina.
- 3.- La composición de la reivindicación 1, que es un comprimido.
- 10 4.- Un método para mejorar la disolución de un compuesto que es el ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico cristalino, o una de sus sales, de una composición farmacéutica sólida que comprende el compuesto, o una de sus sales, y polietilenglicol que tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 y un punto de fusión de 20°C - 90°C, que comprende usar hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de 1 - 4 mPa.s, medida a 20°C en disolución acuosa al 2% usando un viscosímetro de tipo Brookfield.

FIG. 1

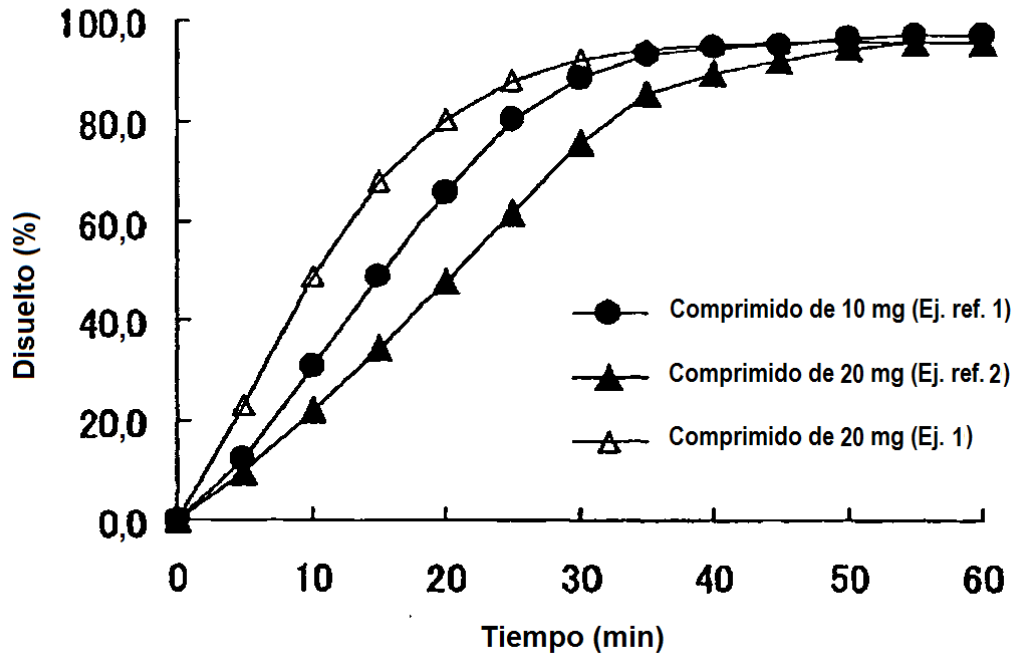


FIG. 2

