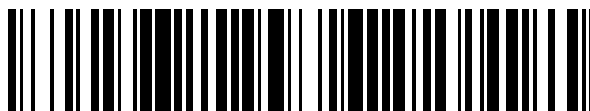


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 685**

51 Int. Cl.:
C07D 473/06 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04731752 .4**
96 Fecha de presentación: **07.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1626049**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Microcristal de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona**

30 Prioridad:
09.05.2003 JP 2003131417

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.
1-6-1, OHTEMACHI CHIYODA-KU
TOKYO 100-8185, JP**

72 Inventor/es:
**KURODA, Kazutoshi;
AOKI, Noboru;
OCHIAI, Toshiro;
UCHIDA, Akihiro;
ISHIKAWA, Yasuhiro;
KIGOSHI, Makoto;
HAYAKAWA, Eiji y
ASANOME, Kazuki**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 384 685 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

Microcristal de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona.

Campo de la invención

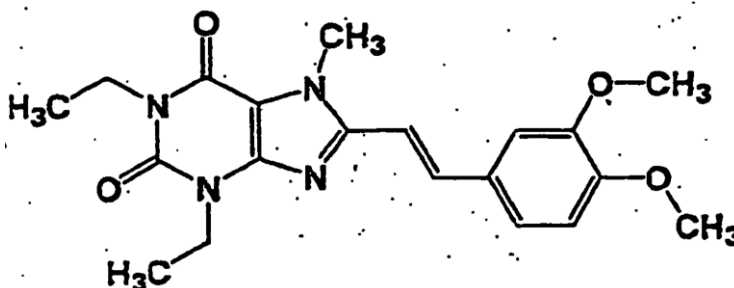
5 La presente invención se refiere a cristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona (en lo sucesivo, denominado Compuesto 1) y también a una formulación farmacéutica sólida que comprende los cristales.

10 El Compuesto 1 muestra actividad antagonista de receptor A₂ de adenosina y es útil para el tratamiento de varias enfermedades inducidas por hiper-reactividad del receptor de adenosina A₂ tal como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, depresión, asma y osteoporosis (patente europea N^o. 0.590.919; Solicitud de Patente Japonesa no Examinada Publicada N^o. 040.652/97). Se sabe que se usan los derivados de xantina que incluyen el Compuesto 1 en forma de polvo por medio de pulverización para la administración por inhalación (Patente Europea N^o. 0.590.919). También se conocen los cristales del Compuesto 1 (Solicitud de patente japonesa no examinada y publicada N^o. 040.652/97). Los cristales del Compuesto 1 sintetizado por medio del proceso descrito en las citas anteriores presentan las características de que (1) su solubilidad en agua es baja y de que (2) su forma es de tipo aguja en la el diámetro pequeño es de varios μm y el diámetro grande no es menor que varios cientos de μm, y por tanto, existen problemas ya que, durante las etapas de operación para preparar las formulaciones farmacéuticas, se produce la agregación de los cristales del Compuesto 1. Se ha comentado que, de forma general, dichos fármacos que presentan una baja solubilidad en agua tienen baja bio-disponibilidad, debido a la baja solubilidad y a la baja velocidad de disolución en el tracto digestivo. También haciendo referencia al Compuesto 1, se requiere una mejora en cuanto a su solubilidad, velocidad de disolución o similares, con el fin de mejorar la bio-disponibilidad y similares. Por otra parte, la agregación de los cristales del Compuesto 1, que tiene lugar durante las operaciones o las etapas para preparar las formulaciones farmacéuticas, influye sobre la fluidez de los cristales del Compuesto 1 y de los aditivos. Por tanto, existen problemas desde el punto de vista de manipulación de los cristales el Compuesto 1 en las etapas de preparación de las formulaciones farmacéuticas y desde el punto de vista de la aptitud de dispersión del Compuesto 1 en las formulaciones sólidas. También se sabe que el Compuesto 1 no resulta particularmente inestable bajo la acción de la luz y el resto de enlace doble (resto de vinileno) de su estructura resulta apto para ser isomerizado [Bioorg. Chem. Lett., volumen 7, páginas 2349-2352 (1997)], y es necesario prestar especial atención a la preparación de las formulaciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar cristales del Compuesto 1, que posean, por ejemplo, excelente solubilidad, estabilidad, bio-disponibilidad, propiedad de dispersión en una formulación farmacéutica o similar, y que proporcione formulaciones farmacéuticas sólidas que comprendan los cristales.

La presente invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (7).

(1) Microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representados por medio de la fórmula



35 que presenta un tamaño medio de partícula de menos que 50 μm, en el que el tamaño medio de partícula se mide usando un analizador de imágenes.

(2) Los microcristales de acuerdo con el anterior (1), en los que el tamaño medio de partícula de los microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona es de 0,5 a 20 μm.

40 (3) Los microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona de acuerdo con el punto (1) ó (2) anterior, en el que su cristalinidad es de 20 % o más.

(4) Los microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona de acuerdo con el punto (1) ó (2), en el que su cristalinidad es de 30 % o más.

(5) Los microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona de acuerdo

con el punto (1) o (2) anterior, en el que su cristalinidad es de 40 % o más.

(6) Una formulación farmacéutica sólida que comprende los microcristales descritos en uno cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.

5 (7) La dispersión sólida que comprende microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores y un dispersante.

Además, la presente invención se refiere al uso de dichos microcristales como se ha descrito en las reivindicaciones 5 y 6.

10 En la presente memoria descriptiva, el término (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona (denominado "Compuesto 1") significa un Compuesto 1 amorfo, un Compuesto 1 cristalino o una mezcla de ellos. Con respecto al "Compuesto 1" usado como materia prima, no existe limitación alguna para su cristalinidad, su tamaño medio de partícula y similares.

15 Aunque no existe limitación particular para el(los) "microcristal(es) de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona que presentan un tamaño medio de partícula menor que 50 μm " (que es el(los) "microcristal(es) del Compuesto 1") de la presente invención con tal de que sea el Compuesto 1 cristalino que presenta un tamaño medio de partícula de menos que 50 μm , entre ellos se prefieren los microcristales que presentan un tamaño medio de partícula de 0,5 a 20 μm . El(los) "microcristal(es) del Compuesto 1" que presenta(n) una cristalinidad de 20 % o más es(son) más preferido(s). Entre ellos, el "microcristal(es) del Compuesto 1" que presenta(n) una cristalinidad de 30 % o más es(son) incluso más preferidos y el(los) "microcristal(es) del Compuesto 1 que presenta una cristalinidad de 40 % o más es(son) el(los) más preferido(s). Por cierto, se puede medir su tamaño medio de partícula usando, por ejemplo, un analizador de imágenes (por ejemplo, Luzex® AP; fabricado por Nileco) o similares, y se puede calcular como la media de la distribución del tamaño de partícula. Su cristalinidad se puede calcular midiendo la intensidad integral del pico de difracción con un ángulo específico de difracción de 2θ usando un difractómetro de rayos-X en forma de polvo (por ejemplo, JDX 8030; fabricado por NipponDenshi).

25 Aunque no existe limitación particular para el método de preparación del(de los) "microcristal(es) del Compuesto 1" de la presente invención, este(estos) se pueden preparar por medio de pulverización y/o tamizado del(de los) cristal(es) de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona que presenta(n) un tamaño medio de partícula de no menos que 50 μm (es decir "cristal(es) del Compuesto 1") que se obtiene(n) por medio del método descrito en, por ejemplo, la patente europea N^o. 0.590.919, la solicitud de patente japonesa no examinada publicada N^o. 040.652/97 o similar, o por medio de un método similar al mismo. La pulverización y el tamizado se pueden llevar a cabo de forma apropiada en combinación de varias veces. La pulverización se puede llevar a cabo por medio de un pulverizador generalmente usado, tal como un mortero, molino mecánico o molino de chorro. En la pulverización, se controlan de forma apropiada las condiciones de pulverización, tales como la velocidad rotacional del pulverizador; la tasa de alimentación del(de los) "cristal(es) del Compuesto 1"; el tiempo necesario para la pulverización; y similares, con el fin de obtener el(los) "microcristal(es) del Compuesto 1" que presentan un tamaño medio de partícula deseado y/o una cristalinidad deseada. Entre ellos, se prefiere la pulverización por medio del molino de chorro, y se puede pulverizar el(los) "cristal(es) del Compuesto 1" por medio de alimentación del(de los) "cristal(es) del Compuesto 1" con un caudal de 10 a 1.000 g/min y bajo una presión de 0,01 a 1,0 MPa.

40 Con respecto a la formulación farmacéutica sólida de la presente invención, que comprende los "microcristales del Compuesto 1", se pueden usar cualesquiera formulaciones con tal de que sea una formulación farmacéutica sólida que comprende los "microcristales del Compuesto 1" descritos anteriormente y sus ejemplos incluyen

(a) formulaciones preparadas por medio de mezcla de los "microcristales del Compuesto 1" obtenidos por medio de los métodos anteriormente descritos y los aditivos y preparar formulaciones;

45 (b) formulaciones preparadas por medio de mezcla de los "microcristales del Compuesto 1" obtenidos por medio de los métodos anteriormente mencionados y aditivos, pulverizar y/o tamizar la mezcla resultante de forma similar a los métodos de preparación anteriormente descritos de los "microcristales del Compuesto 1" y posteriormente preparar formulaciones;

50 (c) formulaciones preparadas por medio de preparación de una dispersión sólida del "Compuesto 1" y un dispersante y posteriormente mezclando la dispersión sólida resultante y los aditivos, seguido de las formulaciones de preparación; y similares.

Por cierto, el contenido de los "microcristales del Compuesto 1" de la formulación farmacéutica sólida de la presente invención es preferentemente de 0,001 % a 80 % o, más preferentemente, de 0,1 % a 50 %.

55 La dispersión sólida es una dispersión sólida preparada a partir del "Compuesto 1" o los "cristales del Compuesto 1" y un dispersante que se pueden dispersar en lo anterior. No existe limitación particular alguna para la dispersión sólida con tal de que las partes cristalinas del Compuesto 1 de la dispersión sólida presenten el tamaño medio de partícula, o el tamaño medio de partícula y la cristalinidad de los "microcristales de Compuesto 1" como se ha

- descrito anteriormente. Con respecto al dispersante, por ejemplo, se prefieren sustancias poliméricas tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropil celulosa (HPC). Además, se combinan el "Compuesto 1" o los "cristales del Compuesto 1" y el dispersante en una proporción de combinación de preferentemente 1:0,1 a 1:5 (proporción en peso), más preferentemente de 1:0,1 a 1:3 (proporción en peso). Aunque
- 5 tampoco existe limitación particular para el proceso de producción de las dispersiones sólidas, estas se pueden preparar por medio de métodos generales tales como un método de mezcla/pulverización y un método de disolvente del "Compuesto 1" o "cristales de Compuesto 1", que se obtienen por medio del método descrito, por ejemplo, en la patente europea N^o. 0.590.919 o en la solicitud de patente japonesa publicada N^o. 040.652/97 o un método similar al mismo, y el dispersante.
- 10 Ejemplos de método de mezcla/pulverización incluyen un método que consiste en mezclar "los cristales del Compuesto 1" y el dispersante en un dispositivo de mezcla y similares, y pulverizar por medio de un dispositivo de pulverización usado generalmente tal como un mortero, molino mecánico o molino de chorro o similares. Por ejemplo, se controlan la velocidad rotacional del pulverizador, la tasa de alimentación de los "cristales de Compuesto 1", el tiempo necesario para la pulverización y similar, con el fin de obtener la dispersión sólida que comprende los
- 15 "microcristales de Compuesto 1" que presentan el tamaño medio de partícula deseado, o un tamaño medio de partícula deseado y una cristalinidad deseada. Entre ellos, se prefiere la pulverización por medio de molino de chorro.
- Ejemplos del método de disolvente es un método que consiste en disolver o dispersar el "Compuesto 1" o los "cristales del Compuesto 1" en un disolvente orgánico con un dispersante y posteriormente retirar el disolvente orgánico por medio de un método general a presión reducida o a presión normal. De manera específica, por ejemplo, se puede usar un granulador de lecho fluidizado, un granulador de agitación, un granulador de pulverización, un granulador de pulverización-secado, un granulador de secado a vacío y similares y, si se desea, un dispositivo de pulverización usado de forma general tal como un mortero. Se pueden combinar con el mismo un molino mecánico o un molino de chorro. No existe limitación particular alguna para el disolvente orgánico con tal de que pueda disolver
- 20 el "Compuesto 1" o los "cristales de Compuesto 1". Sus ejemplos incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y cloroformo; cetona tal como acetona y etilmetil cetona; alcohol tal como metanol y etanol; éter tal como tetrahidrofurano; ésteres tal como acetato de etilo; y amida tal como dimetilformamida y dimetilacetamida.
- 25 Ejemplos del aditivo incluyen un vehículo, un aglutinante, un desintegrador, un lubricante, un plastificante, un tensioactivo, un agente de revestimiento, un colorante, un agente corrector y un agente acidificante, y se pueden usar de forma apropiada dependiendo del tipo de preparación.
- Ejemplos del vehículo incluyen un azúcar tal como sacarosa, glucosa, manitol y lactosa; almidón tal como almidón de maíz y almidón de patata; y celulosa tal como celulosa cristalina y celulosa microcristalina.
- 30 Ejemplos de aglutinante incluyen poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa, gelatina, metilcelulosa, etilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- Ejemplos de desintegrador incluyen almidón tal como almidón de maíz y almidón de patata; agar; polvo de gelatina; celulosa cristalina; alginato de sodio y crospovidona.
- Ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio y talco.
- Ejemplos de plastificante incluyen aceite de plantas y glicerina.
- 40 Ejemplos de tensioactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80 y ésteres de ácido graso.
- Ejemplos del agente de revestimiento incluyen revestimiento de azúcar tal como sacarosa e hidroxipropilcelulosa; y un revestimiento de adhesivo tal como gelatina, glicerol y sorbitol.
- Ejemplos del colorante incluyen colorantes para alimentos. Ejemplos de agente corrector son sacárido de sodio, aspartamo y stevia. Ejemplos de agente acidificante incluyen ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico.
- 45 No existe limitación particular para el "cristal(es) de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona en el que la cristalinidad es de 20 % o más" (es decir, "cristal(es) de Compuesto 1 en el que la cristalinidad no es menor que 20 %") con tal de que el Compuesto 1 cristalino presente una cristalinidad de 20 % o más. Entre ellos, se prefiere el Compuesto 1 cristalino que presenta una cristalinidad de 30 % o más, y el Compuesto 1 cristalino que presenta una cristalinidad de 40 % o más es más preferido. Tampoco existe limitación particular para el proceso de producción del compuesto, y por ejemplo, el compuesto se puede obtener por medio del método descrito en la
- 50 patente europea N^o. 0.590.919, la solicitud de patente japonesa no examinada N^o. 040.652/97 o similares, o por medio de un método similar a los mismos.
- Con respecto a la formulación farmacéutica sólida que comprende los "cristales de Compuesto 1 que presentan una cristalinidad de 20 % o más", se pueden usar cualesquiera formulaciones con tal de que sea una formulación farmacéutica sólida que comprende los "cristales del Compuesto 1 que presentan una cristalinidad de 20 % o más"
- 55

descritos anteriormente. No existe limitación particular para el proceso de producción de las formulaciones farmacéuticas sólidas, y sus ejemplos incluyen el mismo proceso que los procesos anteriormente descritos para producir las formulaciones farmacéuticas que comprenden los "microcristales del Compuesto 1".

5 La dispersión sólida que comprende los "cristales del Compuesto 1 que presentan una cristalinidad de 20 % o más" y un dispersante es una dispersión sólida que se prepara a partir del "Compuesto 1" o de los "cristales de Compuesto 1" y un dispersante que se puede dispersar. No existe limitación particular para su tamaño medio de partícula y similar con tal de que las partes cristalinas del Compuesto 1 de la dispersión de sólidos presenten una cristalinidad de 20 % o más. Tampoco existe limitación particular para el proceso de producción de las dispersiones sólidas, y sus ejemplos incluyen un proceso que es el mismo que el proceso anteriormente descrito para producir 10 dispersiones sólidas que comprenden "microcristales de Compuesto 1" y un dispersante. Con respecto al dispersante, por ejemplo, se prefieren HPMC, PVP, HPC y similares. Además, el "Compuesto 1" o los "cristales de Compuesto 1" y el dispersante se combinan con una proporción de combinación de preferentemente 1:0,1 a 1:5 (proporción en peso), más preferentemente de 1:0,1 a 1:3 (proporción en peso).

15 Ejemplos de forma de dosificación de la formulación farmacéutica sólida de la presente invención incluyen comprimidos tales como comprimidos revestidos de azúcar, polvos diluidos, gránulos, cápsulas, píldoras, trociscos y líquidos en suspensión para aplicación oral, y las formulaciones se pueden fabricar por medio de combinación de las etapas para preparar formulaciones, que se conocen bien en el campo técnico de los fármacos, tal como una etapa de mezcla, una etapa de pulverización, una etapa de tamizado, una etapa de granulado, una etapa de molienda, una etapa de formación de comprimidos, una etapa de secado, un etapa de llenado de cápsula y una etapa de revestimiento. 20

De manera específica, los siguientes Ejemplos de Ensayo ilustran los efectos del Ejemplo de Ensayo 1: Cristalinidad del Compuesto 1 y Fotoestabilidad.

Método de preparación de las muestras

25 Como se describe a continuación, se prepararon dispersiones de sólidos a partir de los "cristales de Compuesto 1" y HPMC.

Con respecto a los "cristales de Compuesto 1", se usaron "cristales de Compuesto 1" no pulverizados (que presentan una cristalinidad de 87,2 %), que fueron obtenidos por medio del proceso descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada N°. 040.652/97.

30 Se preparó la Muestra A de tal forma que se disolvieron los "cristales de Compuesto 1" no pulverizados (10 g) y HPMC en diclorometano con una proporción como la que se muestra en la Tabla 1, se destiló el disolvente y se pulverizó el sólido resultante durante 1 minuto con una velocidad rotacional de 10.000 rpm usando un dispositivo de pulverización de comprimidos (YM-100; fabricado por YuyamaSeisakusho).

35 Se preparó la Muestra B mezclando los "cristales de Compuesto 1" no pulverizados (100 g) con HPMC con una proporción como la que se muestra en la Tabla 1 seguida de pulverización con un dispositivo de pulverización como el que se muestra en la Tabla 1.

Se preparó una mezcla física (una muestra de referencia estándar) para preparar una curva de calibración escogiendo "cristales de Compuesto 1" no pulverizados y HPMC con varias proporciones seguido de agitación en una bolsa de vinilo de 200 x 150 mm.

Método de medición de la cristalinidad relativa

40 Se calculó la cristalinidad del Compuesto 1 en cada Muestra (en lo sucesivo, se puede denominar cristalinidad) por medio del método siguiente tras medir el pico de difracción de cada Muestra modificando de 0° a 40° con un ángulo de difracción de 2θ por medio de un difractor de rayos-X en forma de polvo.

45 Se preparó una curva de calibración usada para el cálculo de la cristalinidad relativa midiendo la intensidad integral del pico de difracción con un ángulo de difracción $2\theta =$ aproximadamente 16° usando mezclas físicas preparadas con varias proporciones y a continuación representando gráficamente las proporciones de las cantidades del "Compuesto 1 cristalino" en las mezclas físicas frente a las intensidades integrales de los picos de difracción, respectivamente. Por cierto, se definieron los "cristales del Compuesto 1" no pulverizado que presentaban una cristalinidad de 87,2 % como la muestra estándar que presentaba una cristalinidad relativa de 100 % (el contenido de "Compuesto 1 cristalino" fue de 100 %) y HPMC se definió como la muestra que presentaba una cristalinidad 50 relativa de 0 % (el contenido de "Compuesto 1 cristalino" fue de 0 %).

55 Se midió una intensidad integral del pico de difracción de la muestra con un ángulo de difracción de $2\theta =$ aproximadamente 16°. Se calculó la cantidad de "Compuesto 1 cristalino" de cada muestra a partir de la intensidad integral medida sobre la base de la curva de calibración anteriormente descrita, y se determinó la cristalinidad relativa (%) de cada muestra a partir de la fórmula siguiente como la proporción de la cantidad de "Compuesto 1" ("Compuesto 1 cristalino" y "un Compuesto 1 amorfo") frente a la cantidad de "Compuesto 1 cristalino". Se determinó

la cristalinidad (%) por medio de un cálculo proporcional a partir de la cristalinidad relativa (%) determinada anteriormente en el presente documento y la cristalinidad (87,2 %) de los "cristales de Compuesto 1" no pulverizados.

$$\text{Cristalinidad Relativa (\%)} = (\text{Cantidad del "Compuesto 1 cristalino"} / \text{Cantidad del "Compuesto 1"}) \times 100$$

5 Métodos para la medición de la fotoestabilidad

Se investigó la fotoestabilidad de cada muestra midiendo la proporción residual (%) del "Compuesto 1" en la muestra de acuerdo con el método siguiente.

10 Se almacenaron frasquitos de vidrio transparentes, en los cuales se pesaron y se introdujeron las muestras, a aproximadamente 5.000 lx bajo una lámpara fluorescente, y se tomó una muestra en cada caso 8 horas después de producirse la irradiación. Se disolvió cada muestra tomada en un disolvente mixto de agua y acetonitrilo (agua:acetonitrilo = 60:40), y posteriormente se determinó la cantidad de "Compuesto 1" en la muestra de forma cuantitativa usando cromatografía de líquida de alto rendimiento (HPLC). Se definió la cantidad de "Compuesto 1" antes de la irradiación como 100 % y se calculó la cantidad de "Compuesto 1" tras la irradiación como la proporción residual (%).

15 La cristalinidad (%) de las Muestras A y B y la proporción residual (%) de "Compuesto 1" se muestran en la Tabla 1 y la correlación entre la cristalinidad y la estabilidad se muestran en la Figura 1.

Las condiciones para la medición por HPLC son las siguientes.

Instrumento para el análisis: Serie LC-6 (fabricado por Shimadzu)

Columna: Inertsil ODS-2 (φ6 x 150 mm)

20 Temperatura de la columna: 25 °C

Fase móvil: 50 mmol/l de KH₂PO₄ (pH 6,1, KOH)/acetonitrilo = 60/40

Caudal: 1,2 ml/min

Condición de detección: UV 248 nm.

Tabla 1

Nombre de las muestras	Proporción en peso ("Cristales del Compuesto 1" molidos: HPLC)	Dispositivo de pulverización usado	Cristalinidad (%)	Tasa residual de "Compuesto 1" (%)
Muestra A	1:2	-	68,9	98,6
Muestra A	1:3	-	22,7	78,5
Muestra A	1:5	-	0,0	23,0
Muestra A	1:9	-	0,0	62,7
Muestra B	1:2	Molino de chorro	79,8	111,0
Muestra B	1:3	Molino de chorro	57,9	99,2
Muestra B	1:4	Molino de chorro	56,7	106,5
Muestra B	1:10	Molino de chorro	37,8	100,7
Muestra B	1:10	Mortero	40,7	97,0
Muestra B	1:10	Molino mecánico	32,0	94,1
Muestra B	1:10	Molino de bolas	0,0	53,9
"Cristales de Compuesto 1" no pulverizados	-	-	87,2	100,0

Como los resultados descritos anteriormente, se ha comprobado que existe una correlación positiva entre la cristalinidad y la fotoestabilidad del Compuesto 1 y que la degradación bajo irradiación de luz disminuye cuando la cristalinidad de los "cristales de Compuesto 1" es de 20 % o más, preferentemente de 30 % o más. De este modo, se espera que, cuando la cristalinidad de los "cristales de Compuesto 1" se puede mantener en un determinado valor o más durante una serie de etapas para la preparación de las formulaciones farmacéuticas tales como pulverización y dispersión o cuando los "cristales de Compuesto 1" que presentan una cristalinidad de un determinado valor o más se pueden usar en las etapas de preparación de formulaciones farmacéuticas, se controla el aumento de los productos de degradación incluso bajo irradiación de luz y se puede mantener la estabilidad del Compuesto 1 en las etapas de preparación de las formulaciones farmacéuticas.

10 Ejemplo de Ensayo 2: Tamaño medio de partícula y Solubilidad de los Cristales de Compuesto 1

Por medio del uso de Cristales A (el tamaño medio de partícula de los cristales: 167 μm , 2 mg) y de los Microcristales A (el tamaño medio de partícula de los microcristales D100 = 8,7 μm , 2 mg) obtenido en el Ejemplo 2, se midió la solubilidad de cada uno de ellos en agua (200 ml) a temperatura ambiente.

La Figura 2 muestra las solubilidades ($\mu\text{g/ml}$) de los Cristales A y Microcristales A frente al tiempo transcurrido.

15 Como resultado de lo anterior, se ha comprobado que los Microcristales A que presentan un tamaño medio de partícula menor tienen una velocidad de disolución rápida en comparación con los Cristales A y presentan una buena solubilidad del Compuesto 1.

También se ha comprobado que, en los Microcristales A, no se produce fenómeno de agregación de los cristales del Compuesto 1, durante la operación de las etapas de preparación de la formulación farmacéutica y que los Microcristales A presentan una excelente propiedad de dispersión en comparación con los Cristales A.

Ejemplo de Ensayo 3: Comparación de la Absorción en administración oral

Se suspendió cada uno de los Cristales B (el tamaño medio de partícula de los cristales: 181 μm) y Microcristales B (el tamaño medio de partícula de los cristales: 11 μm) obtenido en el Ejemplo 3 en una disolución acuosa de 0,5 % peso/volumen de metil celulosa para preparar un líquido de fármaco (0,3 mg/ml) para administración. Se administró por vía oral el líquido de fármaco resultante a ratas macho de la variedad SD (peso corporal: de 209 a 233 g; Nippon Charles River) a una dosificación de 10 ml/kg. Se recogió de forma secuencial sangre de la rata (aproximadamente 0,3 ml en cada vez) de la vena de la cola usando un tubo capilar tratado con heparina 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración. Se centrifugó la sangre resultante (1,950 x g, 10 minutos, 4 °C) y se separó el plasma. Se midió la concentración de "compuesto 1" en el plasma resultante por medio de HPLC, y se calculó el valor medio de las tres ratas.

La Tabla 2 muestra la concentración máxima en el plasma (C_{max}), el área bajo la curva de plasma de la curva de concentración-tiempo entre la administración y el punto que se puede determinar finalmente de forma cuantitativa (AUC_{0-t}) y el área bajo la curva de plasma de la curva concentración-tiempo entre la administración y el tiempo infinito ($\text{AUC}_{0-\infty}$), del caso en el que se administraron por vía a la rata cada uno de los Cristales B y Microcristales B.

35 Por cierto, las condiciones de medición por HPLC fueron la siguientes:

Instrumento para el análisis: Serie LC-7000 (fabricado por Hitachi)

Columna: UltronVX-ODS (ϕ 4,6 x 150 mm)

Temperatura de la columna: 30 °C

Fase móvil: 1 mmol/l de tampón de acetato (pH 5,7)/acetonitrilo = 53/47

40 Caudal: 1,0 ml/min

Condición de detección: UV 360 nm.

Tabla 2

	Cristales B (media \pm desv. estándar)	Microcristales B (media \pm desv. estándar)
C_{max} (ng/ml)	72,6 \pm 31,7	238 \pm 4
AUC_{0-t} (ng.tiempo/ml)	439 \pm 196	1390 \pm 240
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng.tiempo/ml)	565 \pm 227	1530 \pm 360

5 Como resultado de los comentado anteriormente, se ha comprobado que, cuando se administran por vía oral los Microcristales B que presentan un tamaño medio de partícula, se consiguen una Cmax, AUC_{0-t} y AUC_{0-∞} elevados en comparación con la administración oral de Cristales B, y que los Microcristales B que presentan un tamaño medio de partícula pequeño presentan una mejor absorción en la administración oral que los Cristales B.

La Figura 1 muestra la correlación entre la cristalinidad del Compuesto 1 de la muestra del Ejemplo de Ensayo 1 y la fotoestabilidad del Compuesto 1. Las ordenadas muestran la tasa residual (%) de Compuesto 1 y las abcisas muestran la cristalinidad (%) del Compuesto 1 en la muestra.

10 La Figura 2 muestra la relación existente entre el tamaño medio de partícula de los cristales del Compuesto 1 y la solubilidad del Compuesto 1. Las ordenadas muestran la solubilidad (µg/ml) del Compuesto 1 y las abcisas muestran el tiempo transcurrido (horas). El significado de las representaciones gráficas es el siguiente.

-O-: solubilidad de los Cristales A (µg/ml)

-Δ-: solubilidad de los Microcristales A (µg/ml).

15 La presente invención se describe con más detalle en los siguientes Ejemplos. No obstante, estos Ejemplos nunca limitan la presente invención.

Ejemplo 1

20 Se vertieron "Cristales de Compuesto 1" (1 kg) en un molino de chorro (PJMI-1,5; fabricado por NipponNewmatic) y se pulverizó bajo presión de 0,4 MPa mientras se alimentaba con una tasa de 50 g/minuto para obtener "microcristales del Compuesto 1" (950) que presentan un tamaño medio de partícula de 24 µm. Por cierto, se midió el tamaño medio de partícula por medio de un analizador de imágenes (ImageCommand 5098; fabricado por OlympusOptical; método húmedo).

Ejemplo 2

25 Se obtuvieron "cristales del Compuesto 1" no pulverizados (Cristales A; tamaño medio de partícula de los cristales = 167 µm) por medio del proceso descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Publicada y No Examinada N°. 040.652/97. Se pulverizaron los Cristales A anteriormente descritos por medio de un molino de chorro (PJMI-1,5; fabricado por NipponNeumatic) bajo una presión de 0,4 MPa al tiempo que se alimentaba con una tasa de 50 g/minuto para obtener "microcristales del Compuesto 1" (Microcristales A; tamaño de partícula de los microcristales D₁₀₀ = 8,7 µm lo que significa que 100 % de las partículas son de 8,7 µm o menos; cristalinidad: 84,6 %). Por cierto, se midió el tamaño medio de partícula por medio de un analizador de imágenes (ImageCommand 5098; fabricado por OlympusOptical; método húmedo).

Ejemplo 3

35 Se obtuvieron "cristales del Compuesto 1" no pulverizados (Cristales B; tamaño medio de partícula de los cristales = 181 µm; cristalinidad: 71,6 %) por medio del proceso descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Publicada y No Examinada N°. 040.652/97. Se pulverizaron los Cristales B anteriormente descritos por medio de un molino de chorro (PJM-100SP; fabricado por NipponNewmatic) bajo una presión de 0,25 MPa al tiempo que se alimentaba con una tasa de 50 g/minuto para obtener "microcristales del Compuesto 1" (Microcristales B; tamaño de partícula de los cristales: 11 µm; cristalinidad: 67,3 %). Por cierto, se midió el tamaño medio de partícula por medio de un analizador de imágenes (Luzex®; fabricado por Nicole).

Ejemplo 4: Comprimidos (1)

40	Microcristales del Compuesto 1 producidos en el Ejemplo 1	40
	Lactosa	110 mg
	Celulosa cristalina	44 mg
	Polivinilpirrolidona	4 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

Se mezclaron las sustancias anteriores recogidas en la lista anterior y se sometieron a compresión por medio de un método general.

Ejemplo 5: Cápsulas

Microcristales del Compuesto 1 producidos en el Ejemplo 1

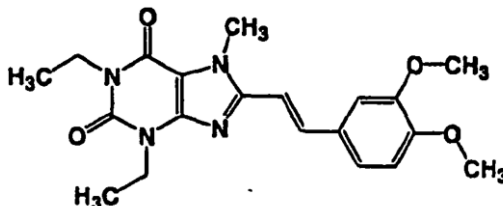
	10
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	27 mg
Polivinilpirrolidona	2mg
Estearato de magnesio	1 mg

5 Se mezclaron las sustancias anteriores recogidas en la lista anterior, se granularon por medio de un método general y se introdujeron en una cápsula de gelatina dura.

La presente invención proporciona cristales del Compuesto 1, que poseen, por ejemplo, excelente solubilidad, estabilidad, aptitud de absorción, propiedad de dispersión en una formulación farmacéutica o similar, y una formulación farmacéutica sólida que comprende los cristales.

REIVINDICACIONES

1. Microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representada por medio de la fórmula siguiente:



- 5 que presentan un tamaño medio de partícula de menos que 50 μm , en los que el tamaño medio de partícula se mide usando un analizador de imágenes.
2. Los microcristales de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el tamaño medio de los microcristales es de 0,5 a 20 μm , en el que el tamaño medio de partícula se mide por medio del uso de un analizador de imágenes.
- 10 3. Los microcristales de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que los microcristales se obtienen por medio de pulverización de los cristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona que presentan un tamaño medio de partícula de no menos que 50 μm por medio de un molino de chorro, en los que el tamaño medio de partícula se mide por medio del uso de un analizador de imágenes.
4. Una formulación farmacéutica sólida que comprende los microcristales descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 15 5. El uso de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de una formulación farmacéutica sólida para el tratamiento de una enfermedad inducida por hiperactividad del receptor A2 de adenosina.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad es enfermedad de Parkinson, demencia senil, depresión, asma u osteoporosis.
- 20 7. Una dispersión sólida que comprende microcristales de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un dispersante.

Fig. 1

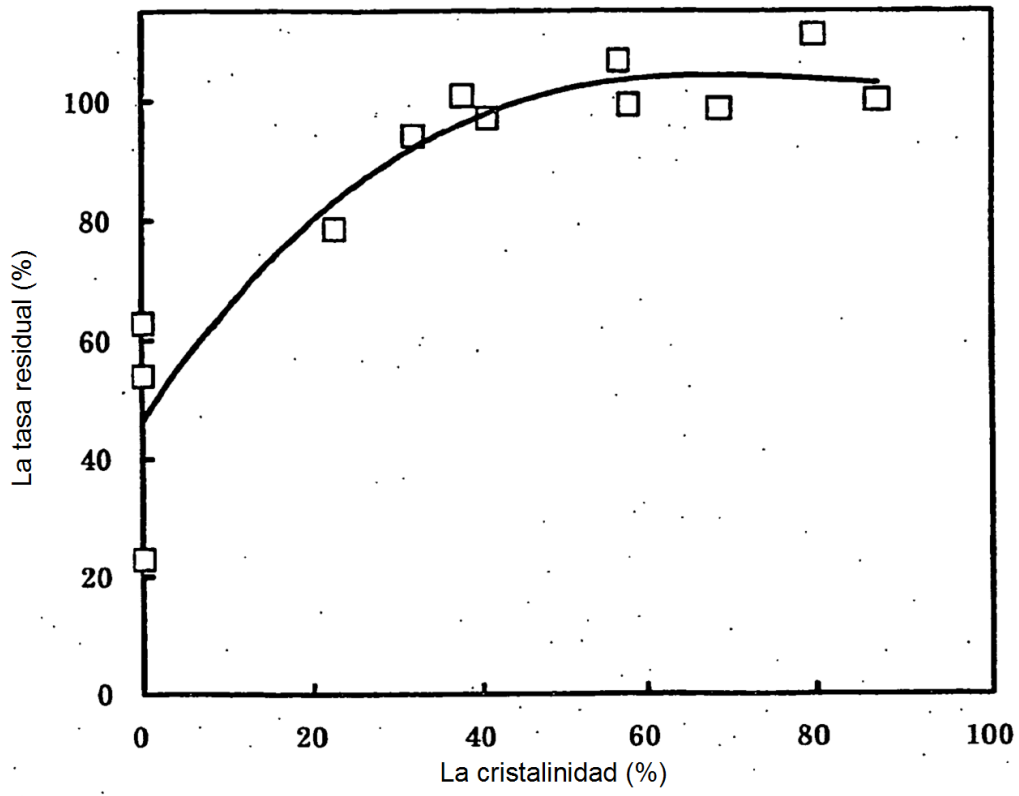


Fig. 2

