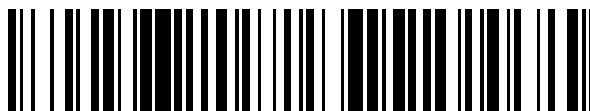


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 690**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2003 E 03715586 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 1488790**

54 Título: **Preparación sólida que contiene una forma única de cristal de un derivado de ácido tiazolcarboxílico**

30 Prioridad:

28.03.2002 JP 2002090889

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.10.2014

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, KASUMIGASEKI 3-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**IWAI, MICHIO;
NAKAMURA, KAZUHIRO;
DOHI, MASAHIKO;
MOCHIZUKI, HIROKO y
MOCHIZUKI, SEIJI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 505 690 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).

Preparación sólida que contiene una forma única de cristal de un derivado de ácido tiazolcarboxílico**Descripción****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación sólida que comprende ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico como una forma única de cristal, y un método para producir la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10.

10

Técnica anterior

15

El ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico tiene una fuerte actividad para inhibir xantina oxidasa o la acción decreciente de ácido úrico, y se espera que es un agente terapéutico para gota o hiperuricemia, y se ha descrito en la Publicación Internacional WO99/65885 y EP0779074.

20

En la Publicación Internacional WO99/65885, se han descrito seis polimorfos cristalinos de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, esto es, un polimorfo que muestra un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ , de aproximadamente $6,62^\circ$, $7,18^\circ$, $12,80^\circ$, $13,26^\circ$, $16,48^\circ$, $19,58^\circ$, $21,92^\circ$, $22,68^\circ$, $25,84^\circ$, $26,70^\circ$, $29,16^\circ$ y $36,70^\circ$ (cristal A);

25

una polimorfo que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ de aproximadamente $6,76^\circ$, $8,08^\circ$, $9,74^\circ$, $11,50^\circ$, $12,22^\circ$, $13,56^\circ$, $15,76^\circ$, $16,20^\circ$, $17,32^\circ$, $19,38^\circ$, $21,14^\circ$, $21,56^\circ$, $23,16^\circ$, $24,78^\circ$, $25,14^\circ$, $25,72^\circ$, $26,12^\circ$, $26,68^\circ$ y $28,36^\circ$ (cristal B);

un polimorfo que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ de aproximadamente $6,62^\circ$, $10,82^\circ$, $13,36^\circ$, $15,52^\circ$, $16,74^\circ$, $17,40^\circ$, $18,00^\circ$, $18,70^\circ$, $20,16^\circ$, $20,62^\circ$, $21,90^\circ$, $23,50^\circ$, $24,78^\circ$, $25,18^\circ$, $34,08^\circ$, $36,72^\circ$ y $38,04^\circ$ (cristal C);

30

un polimorfo que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ de aproximadamente $8,32^\circ$, $9,68^\circ$, $12,92^\circ$, $16,06^\circ$, $17,34^\circ$, $19,38^\circ$, $21,56^\circ$, $24,06^\circ$, $26,00^\circ$, $30,06^\circ$, $33,60^\circ$ y $40,34^\circ$ (cristal D), y

un polimorfo que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ de aproximadamente $6,86^\circ$, $8,36^\circ$, $9,60^\circ$, $11,76^\circ$, $13,74^\circ$, $14,60^\circ$, $15,94^\circ$, $16,74^\circ$, $17,56^\circ$, $20,00^\circ$, $21,26^\circ$, $23,72^\circ$, $24,78^\circ$, $25,14^\circ$, $25,74^\circ$, $26,06^\circ$, $26,64^\circ$, $27,92^\circ$, $28,60^\circ$, $29,66^\circ$ y $29,98^\circ$ (cristal G), y un amorfo (también referido como cristal E).

35

En dicha Publicación Internacional WO99/65885, se describe que los cristales A, C y G son útiles en vista de su retención de una forma de cristal en almacenamiento a largo plazo. Entre ellos, el cristal A es preferente en vista de su superioridad industrial.

40

Sin embargo, la publicación no dice nada sobre los medios de superioridad industrial. Además, la publicación no tiene pruebas (datos) que apoyen el hecho de que el cristal A es preferente en vista de su superioridad industrial.

45

EP 0 779 074 y EP 0 513 379 desvelan comprimidos que contienen ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico como posible principio activo. EP1020454 desvela la forma correspondiente de cristal A con el patrón de difracción de polvo de rayos X.

50

Los presentes inventores investigaron este problema y descubrieron que, al formular ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, no es posible obtener preparaciones que no tengan variación en los perfiles de disolución de fármacos, incluso si tal forma de cristal se usa como se piensa por ser la más estable en una prueba de estabilidad física. Además, descubrieron que hay una forma de cristal que es adecuada para preparar preparaciones, con independencia de las características de los cristales (incluyendo amorfo) de las sustancias fármacos y han alcanzado la invención.

55

Un objeto de la invención es, por lo tanto, proporcionar preparaciones sólidas de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico que sean estables y que tengan poca variación en los perfiles de disolución.

Divulgación de la invención

60

La invención proporciona preparaciones sólidas que contienen una forma única de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, excipientes y agentes desintegrantes donde el tamaño medio de partícula de dicha forma única de cristal es de $3\ \mu\text{m}$ a $50\ \mu\text{m}$ de acuerdo con la reivindicación 1.

65

Además, la invención proporciona un proceso para producir preparaciones sólidas que contienen una forma única de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, excipientes y agentes desintegrantes donde el tamaño medio de partícula de dicha forma única de cristal es de $3\ \mu\text{m}$ a $50\ \mu\text{m}$ de acuerdo con la reivindicación 10.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un patrón de difracción de polvos de rayos X que muestra la transformación de cristal B en el Ejemplo Referencial 1.

La Fig. 2 es un patrón de difracción de polvos de rayos X que muestra la transformación de cristal D en el Ejemplo Referencial 1.

La Fig. 3 es un patrón de difracción de polvos de rayos X que muestra la transformación de cristal E en el Ejemplo Referencial 1.

La Fig. 4 son datos que muestran la velocidad de transformación de cristal B en el Ejemplo Referencial 1 (estado abierto a 40 °C/75% HR).

La Fig. 5 son datos que muestran la velocidad de transformación de cristal D en el Ejemplo Referencial 1 (estado abierto a 40 °C/75% HR).

La Fig. 6 son datos que muestran la velocidad de transformación de cristal E en el Ejemplo Referencial 1 (estado abierto a 40 °C/75% HR).

La Fig. 7 muestra perfiles de disolución de comprimidos que contienen cristal A (partículas 1 a 4) en el Ejemplo 4, teniendo cada uno un tamaño de partícula medio diferente.

Mejor modo de realizar la invención

La forma única de cristal A del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico (también referido como sustancia fármaco de la invención) en el comprimido de la invención es aquella que tiene un espectro característico cuando la sustancia fármaco se analiza mediante una RMN sólida o que tiene picos específicos cuando se analiza mediante una difracción de polvo de rayos X.

El cristal de la invención, esto es, el cristal A de la sustancia fármaco de la invención tiene, cuando se analiza mediante un ¹⁵N-RMN sólida, un espectro que tiene señales específicas en 226 ppm, 228 ppm, 276 ppm y 282 ppm. Cuando se analiza mediante una ¹³C-RMN sólida, el cristal A tiene aproximadamente un pico doblete equivalente en 20 ppm.

Además, el cristal de la sustancia fármaco de la invención muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo de 2θ, de aproximadamente 6,62°, 7,18°, 12,80°, 13,26°, 16,48°, 19,58°, 21,92°, 22,68°, 25,84°, 26,70°, 29,16° y 36,70°.

El cristal de la sustancia fármaco de la invención puede producirse mediante el método mostrado en, por ejemplo, la Publicación Internacional WO 92/09279 y WO 99/65885.

El cristal de la sustancia fármaco de la invención está contenida en la preparación sólida de la invención preferentemente en una cantidad de 1 a 50 partes por peso en base a 100 partes por peso de la preparación sólida.

No hay restricciones particulares para el tamaño medio de partícula del cristal de la sustancia fármaco de la invención contenida en la preparación sólida de la invención. El tamaño medio de partícula es preferentemente 3 μm o más y 50 μm o menos, cuando se determina mediante un análisis de imagen.

Ejemplos de excipientes para la preparación sólida de la invención incluyen lactosa, lactosa anhidra, celulosa cristalina, almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado, almidón parcialmente pre-gelatinizado, D-manitol y fosfato cálcico dibásico. Particularmente la lactosa, la celulosa cristalina, almidones o sus combinaciones son preferentes. Los excipientes están contenidos en una cantidad de 50 a 98 partes por peso, y más preferentemente 60 a 95 partes por peso, en base a 100 partes por peso de la preparación sólida.

Ejemplos del agente desintegrante para la preparación sólida de la invención incluyen carmelosa sódica, carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico y crospovidona. Particularmente la croscarmelosa sódica y el almidón parcialmente pre-gelatinizado son preferentes. El agente desintegrante está contenido en una cantidad de 1 a 25 partes por peso, preferentemente 1,5 a 20 partes por peso, en base a 100 partes por peso de la preparación sólida.

Pueden añadirse muchos aglutinantes, lubricantes, agentes de revestimiento, plastificantes, diluyentes, colorantes, conservantes, antisépticos o agentes de fragancia conocidos a la preparación sólida de la invención para mejorar las propiedades físicas, apariencia, color, etc., de la preparación.

Los aglutinantes para la preparación sólida de la invención pueden ser aquellos conocidos por las personas en la técnica. Los aglutinantes particularmente preferentes son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. El aglutinante está contenido en una cantidad de 0,5 a 25 partes por peso, y preferentemente 1 a 20 partes por peso, en base a 100 partes por peso de la preparación sólida de la invención.

Las preparaciones sólidas de la invención pueden producirse comprimiendo una mezcla de los cristales de la sustancia fármaco de la invención con excipientes y agentes desintegrantes. Por ejemplo, un método para la producción incluye mezclar los cristales de la sustancia fármaco de la invención con los materiales para la preparación mediante un mezclador adecuado, y directamente comprimir la mezcla en comprimidos. Otros métodos incluyen una etapa de granulación seca para producir gránulos para comprimidos usando máquinas de granulación seca o compactadores de rodillo, y una etapa de granulación húmeda para producir gránulos para comprimidos usando agua, etanol y soluciones que contiene aglutinantes cuando es necesario.

No hay limitación para la forma de dosis de la preparación sólida de la invención. Un ejemplo es un comprimido.

Cuando la preparación sólida se hace en forma de un comprimido, el comprimido puede producirse, por ejemplo, a través de las etapas de granulado, tamizado, mezcla y transformación en comprimidos. Además, es posible cubrir la superficie del comprimido añadiendo una etapa de recubrimiento a las etapas de producción mencionadas anteriormente.

Los ejemplos concretos para la producción de comprimidos son los siguientes;

(1) Etapa de granulado

A una máquina conocida de granulado se le cargan cristales de la sustancia fármaco de la invención, excipientes, agentes desintegrantes y aglutinantes, y se pulveriza agua a la mezcla cargada, seguido del granulado de la mezcla para obtener gránulos.

Sino, pueden cargarse cristales de la sustancia fármaco de la invención, excipientes y agentes desintegrantes excluyendo aglutinantes, en una máquina de granulado conocida, y se pulveriza agua a la mezcla cargada en la que los aglutinantes se disuelven, seguido de granulado de la mezcla para obtener gránulos.

En el primer caso, los gránulos al final de la pulverización contienen humedad (determinada por la pérdida en el método de secado) en una cantidad de 17 a 26% por peso mientras que en el segundo caso, los gránulos al final de la pulverización contienen humedad en una cantidad de aproximadamente 10 a 16% por peso. Esto es, en el segundo caso es posible producir gránulos con una menor cantidad de agua, permitiendo reducir el tiempo de producción. La pérdida en el método de secado se realiza secando polvo bajo calor mediante la emisión de rayos infrarrojos y determinando el porcentaje (%) de la humedad en el polvo en base al cambio de peso causado por la evaporación del agua.

En el segundo caso, hay una tendencia a que la proporción de sustancia fármaco en cada grupo de tamaño de partícula (el contenido de la sustancia fármaco en gránulos clasificados por el tamaño de partícula) se convierta en constante.

(2) Etapa de tamizado

Los gránulos obtenidos se tamizan a través de un tamiz deseado para eliminar las partículas gruesas, por ejemplo, partículas de 710 μm o mayores.

(3) Etapa de mezcla

Los gránulos tamizados se mezclan con agentes desintegrantes y lubricantes para obtener gránulos lubricados que se transformarán en comprimidos.

(4) Etapa de transformación en comprimidos

Los gránulos lubricados se transforman en comprimidos mediante una máquina rotatoria convencionalmente conocida para hacer comprimidos para obtener comprimidos sencillos.

En esta etapa, las condiciones para la transformación en comprimidos pueden ser aquellas conocidas para personas expertas en la técnica. Una presión preferente para la transformación en comprimidos es, por ejemplo, 1.300 kgf/cm^2 o más y 5.200 kgf/cm^2 o menos.

(5) Etapa de recubrimiento

Se prepara una solución de recubrimiento disolviendo un agente de recubrimiento en agua. Posteriormente, los comprimidos sencillos se cubren con la solución de recubrimiento mediante una máquina de recubrimiento conocida para obtener los comprimidos de la invención.

5 Los cristales de la sustancia fármaco en el comprimido de la invención tienen un tamaño de partícula en el rango de 3 μm a 50 μm (medido mediante un análisis de imagen). Cuando el tamaño es inferior a 3 μm , la partícula tiende a dispersarse al pesarse, o debería tenerse cuidado al pesarla y en el momento en el que el reactivo se carga en un equipo de fabricación. Sin embargo, las preparaciones sólidas pueden producirse incluso si el tamaño de partícula medio está fuera del rango. Cuando el tamaño de partícula es superior a 50 μm , las preparaciones sólidas producidas varían en el perfil de disolución.

10 De acuerdo con la invención, se proporcionan preparaciones sólidas que tienen menos variación en el perfil de disolución al usar una forma única de cristal (la forma de cristal de la sustancia fármaco de la invención) y un método para producir las mismas. Cuando el tamaño de partícula del cristal de la sustancia fármaco se controla para que esté en un rango predeterminado, es posible proporcionar preparaciones sólidas que tengan un perfil uniforme de disolución y un método para producir las mismas.

15 De acuerdo con la invención, es posible proporcionar preparaciones sólidas que tengan una uniformidad mejorada de contenido usando una forma única de cristal (la forma de cristal de la sustancia fármaco de la invención) y un método para producir las mismas. Cuando el tamaño de partícula del cristal de la sustancia fármaco se controla para que esté en un rango predeterminado, es posible proporcionar preparaciones sólidas que tengan una uniformidad de contenido aún mejor (esto es, preparaciones con valores CV pequeños) y un método para producir las mismas.

20 De acuerdo con la invención, es posible proporcionar preparaciones sólidas estables donde no ocurre una transformación de ingredientes activos durante el proceso de formulación de comprimidos, etc., usando una forma única de cristal (la forma de cristal de la sustancia fármaco de la invención) y un método para producir las mismas.

25 La sustancia fármaco de la invención se administra preferentemente de 1 a 3 veces al día en una cantidad de 0,8 a 50 mg/día. La preparación sólida y un método para producir la misma pueden usarse para producir un inhibidor de xantina oxidasa, agente reductor de ácido úrico, agente terapéutico para gota o agente terapéutico para hiperuricemia y un método para la producción de estos agentes.

30 La gota o hiperuricemia pueden tratarse administrando las preparaciones sólidas de la invención a los pacientes.

35 Esto es, la invención proporciona un método para tratar la gota o hiperuricemia, y un método para producir el agente terapéutico para tratar la gota o hiperuricemia.

40 Además, la invención proporciona un método para administrar una forma única de cristal (cristal A) de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico.

La invención se explica con referencia a los ejemplos de trabajo.

45 EJEMPLOS

50 La estabilidad, velocidad de disolución, ^{15}N -RMN y ^{13}C -RMN de cada forma de cristal de sustancias fármacos (cristales A, B, C, D, E y G) de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico se midieron como en los ejemplos referenciales.

Las sustancias fármacos (cristales A, B, C, D, E y G) de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico pueden producirse, por ejemplo, mediante los métodos mostrados en la Publicación Internacional WO 92/09279 y WO 99/65885.

55 Ejemplo Referencial 1

Estabilidad Física

60 Cada una de las sustancias fármacos (cristales A, B, C, D, E y G) de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico se probó en botellas con y sin cierre bajo las condiciones de 40 °C/75% HR. HPLC detectó cualquier degradante. Su transformación se detectó mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X y mediante un método de medición de masa térmica, y se determinó el 50% de tiempo de transformación. Los resultados se muestran en la Tabla 1. No hubo degradante para ninguna de las seis formas de cristal. Los cristales A, C y G fueron estables después de almacenamiento durante tres meses mientras que se detectó la transformación de los cristales B, D y E.

50% Tiempo de Transformación

	Tipo de Análisis	40° C/75% HR sin cierre	40° C/75% HR con cierre
5	Cristal A	XRD	(Sin cambios)
	Cristal B	TG	14 horas
	Cristal C	XRD	(Sin cambios)
10	Cristal D	XRD	0,25 horas
	Cristal E	XRD	19 días
	Cristal G	XRD	(Sin cambios)

15 Para el HPLC anterior, se adoptó el modelo 2690 producido por Waters, usando una columna ODS con una longitud de onda medida de 217 nm en una temperatura predeterminada de alrededor de 40°.

Para la difracción de polvo de rayos X anterior, se usó el modelo XRD-6000 de Shimadzu Corp.

20 Para la medición de masa de calor anterior, se usó el modelo TGA7, Pyris 1 producido por Perkin Elmer a una velocidad de temperatura ascendente de 40 °/min.

Ejemplo Referencial 225 Velocidad de Disolución

La velocidad de disolución se midió de acuerdo con USP 24, <1087> Disolución Intrínseca. Específicamente, la medición se realizó de la siguiente manera:

30 50 mg de cada uno de los cristales finamente pulverizados en un mortero de ágata se colocaron entre placas y se aplicó una presión de 754 kgf/cm² durante un minuto para producir gránulos. Como la solución de prueba, se usaron 900 mL del segundo fluido de prueba de desintegración de Farmacopea japonesa y la prueba se realizó a 50 rpm usando el aparato de disolución producido por Vankel. Posteriormente, el líquido de prueba se filtró a través de un filtro y el resultante, usado como la solución de muestra, se probó con respecto a una solución estándar mediante una espectrometría (longitud de onda de 317 nm). Los resultados se muestran en la Tabla 2, en la que el orden de la velocidad de disolución de los seis cristales es la siguiente: E>A>B>D>G>C.

	Velocidad intrínseca (mg/cm ² /min)	
40	Cristal A	0,1434
	Cristal B	0,1242
	Cristal C	0,0694
45	Cristal D	0,1092
	Cristal E	0,1874
	Cristal G	0,0967

50 Ejemplo Referencial 3Datos de RMN sólida de formas de cristal

55 Los análisis de la sustancia fármaco contenía en la preparaciones se limita solamente a RMN sólida. Por lo tanto, los cristales A, B, C, D, E y G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico se analizaron con antelación mediante RMN sólida. Los cristales muestran los siguientes espectros:

¹⁵N-RMN sólida

60 Cristal A: Picos agudos en 226 ppm, 228 ppm, 276 ppm y 282 ppm;
 Cristal B: Picos amplios en 216 ppm, 222 ppm y 284 ppm;
 Cristal C: Picos sencillos agudos en 210 ppm y 282 ppm;
 Cristal D: Picos sencillos agudos en 229 ppm y 264 ppm;
 Cristal E: Picos amplios en 223 ppm y 281 ppm;
 Cristal G: Picos sencillos agudos en 216 ppm y 222 ppm y un pico doblete en 283 ppm.

65 ¹³C-RMN sólida (pico específico en 20 ppm)

Cristal A: picos aproximadamente dobletes equivalentes;
Cristal B: picos dobletes no equivalentes;
Cristal C: picos aproximadamente tripletes equivalentes;
Cristal D: dos picos sencillos;
5 Cristal E: picos amplios;
Cristal G: picos tripletes no equivalentes.

En los siguientes ejemplos, se determinó cada una de las formas de cristal usando los datos de espectro descritos anteriormente.

10 Ejemplo 1

15 82,05 g de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, 328,61 g de lactosa (Pharmatose 200M, producida por DMV), 77,03 g de almidón parcialmente pre-gelatinizado (PC-10, producido por Asahi Kasei Corp.), 12,31 g de hidroxipropilcelulosa (HPL-SL, producida por Nippon Soda Co.) se cargaron en un granulador de lecho fluido (New Marumerizer NQ-125, producido por Fuji Paudal) y se fluidizaron a una temperatura calefactora de 60 °C con una cantidad de aire de 0,7 m³/min. Posteriormente, se pulverizó agua intercambiada con ión a una velocidad de pulverización de 16 g/min, y se secó a 60 °C para obtener gránulos que contenían aproximadamente 12% de peso de la sustancia fármaco. Los gránulos producidos se tamizaron a través de una pantalla vibratoria para eliminar partículas que tenían un tamaño de 710 µm o superior para obtener gránulos tamizados. 1.200 g de los gránulos tamizados se mezclaron con 24,6 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, producida por Asahi Kasei Corp.) y 6,15 g de estearato de sodio (producido por Sakai Chemical Ind.) en una mezcladora rotatoria adecuada (CM-10-S, producida por Tsukasa Ind.) para obtener los gránulos lubricados. Los gránulos lubricados se transformaron en comprimidos con una máquina de transformación de comprimidos de tipo rotatorio (HT-P18, producida por Hata Tekkosho, tamaño de comprimido: 7 mm θ , presión de transformación de comprimidos: 2.500 kgf/cm³). Las preparaciones obtenidas se analizaron mediante una ¹⁵N-RMN sólida, con el resultado de que había picos agudos en 226 ppm, 228 ppm, 276 ppm y 282 pm. Cuando las preparaciones se analizaron mediante una ¹³C-RMN, el pico en 20 ppm fue un pico aproximadamente doblete equivalente y, por consiguiente, se confirmó que la forma de cristal de la sustancia fármaco en el preparación es todo cristal A.

30 Ejemplo Comparativo 1

35 Se prepararon comprimidos mediante un método similar al del Ejemplo 1 excepto que se usó el cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico. Las preparaciones obtenidas se analizaron mediante una ¹⁵N-RMN sólida, con el resultado de que se ampliaron los picos en 210 ppm y 282 ppm, se mostró un pico agudo en 284 ppm y el pico en 20 ppm mostró un pico amplio cuando se analizaron mediante una ¹³C-RMN sólida. Por lo tanto, se confirmó que los cristales C y E estaban contenidos en las preparaciones.

40 Ejemplo Comparativo 2

45 Se prepararon comprimidos mediante un método similar al del Ejemplo 1 excepto que se usó el cristal B de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico. Las preparaciones obtenidas se analizaron mediante una ¹⁵N-RMN sólida, con el resultado de que se ampliaron los picos en 216 ppm y 222 ppm, y el pico en 20 ppm mostró un pico amplio cuando se analizaron mediante una ¹³C-RMN sólida. Por lo tanto, se confirmó que los cristales B, G y E estaban contenidos en las preparaciones.

50 Ejemplo Comparativo 3

55 Se prepararon comprimidos mediante un método similar al del Ejemplo 1 excepto que se usó el cristal D de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico. Las preparaciones obtenidas se analizaron mediante una ¹⁵N-RMN sólida, con el resultado de que se ampliaron los picos en 216 ppm, 222 ppm, 229 ppm y 264 ppm y se mostró un pico amplio en 284 ppm. Además, el pico en 20 ppm mostró un pico amplio cuando se analizaron mediante una ¹³C-RMN sólida. Por lo tanto, se confirmó que los cristales D, G y E estaban contenidos en las preparaciones.

60 Ejemplo Comparativo 4

65 Se prepararon comprimidos mediante un método similar al del Ejemplo 1 excepto que se usó el cristal G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico. Las preparaciones obtenidas se analizaron mediante una ¹⁵N-RMN sólida, con el resultado de que se ampliaron los picos en 216 ppm y 222 ppm, y se mostró un pico amplio en 284 ppm. Además, el pico en 20 ppm mostró un pico amplio cuando las preparaciones se analizaron mediante una ¹³C-RMN sólida. Por lo tanto, se confirmó que los cristales G y E estaban contenidos en las preparaciones.

65 Ejemplo 2

Los comprimidos preparados mediante los métodos mostrados en el Ejemplo 1 se probaron durante seis meses bajo las condiciones de 40 °C/75% HR. Después, se estudiaron la uniformidad del contenido (la proporción de la cantidad de la sustancia fármaco contenida en los comprimidos reales con la cantidad cargada) y la forma del cristal de los comprimidos justos después producirse y después de seis meses de almacenamiento. El contenido en los comprimidos justos después de producirse fue 99,72% y el valor CV (coeficiente de variación) que mostrada la variación en contenido fue 1,37%. El contenido después de almacenamiento durante seis meses fuer 99,5%, y el valor CV que mostraba la variación en contenido fuer 1,55%, lo que demuestra una uniformidad superior. El forma de cristal de los comprimidos se analizó mediante una ¹⁵N-RMN sólida, como en el caso de los producidos inmediatamente después. El resultado mostró que los picos agudos se mostraron en 226 ppm, 228 ppm, 276 ppm y 282 ppm. Además, los resultados del análisis mediante una ¹³C-RMN sólida mostraron que el pico en 20 ppm fue aproximadamente un pico doblete equivalente y, por lo tanto, se confirmó que las preparaciones contenían cristal A.

Ejemplo Comparativo 5

Los comprimidos preparados en los Ejemplos Comparativos 1 4 se probaron durante seis meses bajo las condiciones de 40 °C/75% HR y se comprobaron la uniformidad en contenido de la sustancia fármaco en los comprimidos y la forma de cristal de los comprimidos justo después de producirse y después de seis meses.

El contenido de la sustancia fármaco en los comprimidos justo después de producirse en el Ejemplo Comparativo 1 fue 100,37% y el valor CV (coeficiente de variación) que mostraba la variación en contenido fue 1,11%. El contenido después de almacenamiento durante seis meses fuer 99,5% o mayor, y la variación en contenido mostrada por un valor CV mostró un valor mejorado de 1,68%. Pero se confirmó que las preparaciones comprenden cristales C y E de acuerdo con RMN sólida. El análisis de preparaciones después de almacenamiento demostró que una parte de cristal E se transformó en cristal G. Para las preparaciones producidas en el Ejemplo Comparativo 2, el contenido en comprimidos inmediatamente después de producirse fue 99,75% y el valor CV que mostraba la variación en contenido fuer 1,11%. El contenido después de almacenamiento fue 99,5% o mayor y la variación expresada por un valor CV mostró una uniformidad mejorada de 1,90%. Pero se confirmó que las preparaciones comprenden cristales B, G y E de acuerdo con la RMN sólida. Además, se confirmó que la proporción de cristal E se redujo y la de cristal G aumentó después del almacenamiento. Para las preparaciones producidas en el Ejemplo Comparativo 3, el contenido en comprimidos inmediatamente después de producirse fue 100,01% y la variación mostrada por un valor CV fue 1,39%. El contenido en comprimidos después de almacenamiento fue 99,5% o mayor y el valor CV mostró una uniformidad mejorada de 1,54%. Pero se confirmó que las preparaciones comprenden cristales D, G y E de acuerdo con la RMN sólida. Además, se confirmó que la proporción de cristal E se redujo y la de cristal G aumentó después del almacenamiento.

Para las preparaciones producidas en el Ejemplo Comparativo 4, el contenido en comprimidos inmediatamente después de producirse fuer 93,5% y la variación mostrada por un valor CV fue 4,5%, hechos que muestran que el contenido de la sustancia fármaco contenida en comprimidos con la cantidad cargada es muy baja y que hay una variación considerable. Por lo tanto, los comprimidos no alcanzaron el nivel deseado para ponerse en el mercado y, por ello, no se ha realizado prueba de estabilidad.

Ejemplo 3

Los comprimidos preparados mediante el método mostrado en el Ejemplo 1 se probaron durante seis meses bajo las condiciones de 40 °C/75% HR. Después se compararon los perfiles de disolución de los comprimidos justo después de producirse y después de seis meses. La prueba de disolución se realizó mediante un método con pala usando una solución amortiguadora Mcllvaine de pH 5,5 como una solución de prueba. Se produjeron tres lotes (n=3), esto es, 9 ejemplos de prueba en total mediante un mismo método y se probaron. Los resultados se muestran en la Tabla 3. Como se muestra en la Tabla 3, se confirmó que hay poca variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos y los perfiles de disolución uniformes se mantuvieron incluso después de almacenamiento de seis meses.

Tabla 3

Tiempo de disolución (min)	Inmediatamente después de producirse		Seis meses después de almacenamiento	
	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)
15	69,8	2,8	71,6	3,1
60	90,1	2,8	91,7	2,9

Ejemplo Comparativo 6

Para las preparaciones producidas en los Ejemplos Comparativos 1 a 3, se hicieron comparaciones entre los perfiles de disolución de aquellas inmediatamente después de producirse y aquella que se habían probado

durante seis meses bajo las condiciones de 40 °C/75% HR. La prueba de disolución se realizó mediante un método con pala usando una solución amortiguadora McIlvaine de pH 5,5 como una solución de prueba. Se produjeron tres lotes (n=3), esto es, 9 ejemplos de prueba en total mediante un mismo método y se probaron. Los resultados se muestran en las Tablas 4 a 6.

5 Las preparaciones del Ejemplo Comparativo 1 después del almacenamiento mostraron un perfil de disolución más bajo que aquellas inmediatamente después de producirse, como se muestra en la Tabla 4. Además, hay alguna variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos para las preparaciones después del almacenamiento. Se piensa que esto es causado porque el cristal E se transformó, por el almacenamiento, en cristal G que tiene menor solubilidad. Se piensa que la variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos está causada porque la proporción de cristales C y E es desigual entre lotes y porque la cantidad transformada de cristal G de cristal E no es uniforme.

15 Las preparaciones del Ejemplo Comparativo 2 después del almacenamiento mostraron un perfil de disolución más bajo que aquellas inmediatamente después de producirse, como se muestra en la Tabla 5. Además, hay alguna variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos para las preparaciones después del almacenamiento. Se piensa que esto es causado porque los cristales B y E se transformaron, por el almacenamiento, en cristal G que tiene menor solubilidad. Se piensa que la variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos está causada porque la proporción de cristales B y E es desigual entre lotes y porque la cantidad transformada de cristal G de cristales B y E no es uniforme.

25 Las preparaciones del Ejemplo Comparativo 3 después del almacenamiento mostraron un perfil de disolución más bajo que aquellas inmediatamente después de producirse, como se muestra en la Tabla 6. Además, hay alguna variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos para las preparaciones después del almacenamiento. Se piensa que esto es causado porque los cristales D y E se transformaron, por el almacenamiento, en cristal G que tiene menor solubilidad. Se piensa que la variación o diferencia en la proporción de disolución entre puntos está causada porque la proporción de cristales D y E es desigual entre lotes y porque la cantidad transformada de cristal G de cristales D y E no es uniforme.

30 Tabla 4

Perfil de Disolución de las Preparaciones Producidas por el Ejemplo Comparativo 1				
Tiempo de disolución (min)	Inmediatamente después de producirse		Seis meses después de almacenamiento	
	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)
15	54,8	18,5	46,2	19,8
60	75,1	15,7	62,1	16,4

45 Tabla 5

Perfil de Disolución de las Preparaciones Producidas por el Ejemplo Comparativo 2				
Tiempo de disolución (min)	Inmediatamente después de producirse		Seis meses después de almacenamiento	
	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)
15	55,1	10,8	48,3	20,4
60	72,1	18,4	63,5	30,2

55 Tabla 6

Perfil de Disolución de las Preparaciones Producidas por el Ejemplo Comparativo 3				
Tiempo de disolución (min)	Inmediatamente después de producirse		Seis meses después de almacenamiento	
	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)	Proporción media de disolución (%)	Valor CV (%)
15	53,3	18,1	47,3	19,4
60	60,4	10,9	56,1	22,0

Ejemplo 4

Se prepararon comprimidos sencillos mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 excepto que las partículas (Partículas 1 - 4) mostradas en la Tabla 7, con cristal A y con cuatro tipos diferentes de tamaños medios de partícula, se usaron como ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico. Los comprimidos sencillos obtenidos se cubrieron con líquido de revestimiento que comprendía agua purificada, glicol de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa con una máquina de recubrimiento (High Coater HCT-30, Freund Ind.).

Se hicieron pruebas de disolución para los cuatro tipos de los comprimidos recubiertos obtenidos mediante un método de pala usando una solución amortiguadora McIlvaine con pH 5,55, como un líquido de prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

	Pulverizador	Condiciones de pulverización	Tamaño de partícula pulverizada (μm) ¹⁾	
			Diámetro medio de partícula	Diametro acumulativo 95%
Partícula 1	Fresadora a chorro (Dalton, PJM-100 SP)	Velocidad de alimentación: 5,0 kg/hr Presión de pulverización: 0,65 Mpa	3,5	5,6
Partícula 2	Fresadora de muestra (Dalton, KII WG-1)	Pantalla 2,0 mm θ 12.000 rpm	12,9	29,5
Partícula 3	Fresadora de impacto (Dalton, DS-2)	Pantalla 1,0 mm θ 6.120 rpm	26,2	74,7
Partícula 4	Fresador de polvos (Dalton, P-3)	Pantalla 2Hmm 4.000 rpm	48,6	140,8
1) Resultados medidos mediante un análisis de imagen Instrumentos de medición (sistema de análisis de imagen, cámara digital para microscopio y microscopio biológico)				

Reivindicaciones

- 5 **1.** Un comprimido que comprende una forma única de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ de 6,62°, 7,18°, 12,80°, 13,26°, 16,48°, 19,58°, 21,92°, 22,68°, 25,84°, 26,70°, 29,16° y 36,70°, un excipiente y un agente desintegrante, donde el tamaño medio de partícula de dicha forma única de cristal es de 3 μm a 50 μm .
- 10 **2.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen dicho cristal único en una cantidad de 1 a 50 partes por peso en base a 100 partes por peso del comprimido.
- 3.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicho excipiente es uno o más seleccionado del grupo consistente en lactosa, lactosa anhidra, celulosa cristalina, almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado, almidón parcialmente pre-gelatinizado, D-manitol y fosfato cálcico dibásico.
- 15 **4.** Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende un aglutinante.
- 5.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicho aglutinante es uno o más seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona.
- 20 **6.** Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 preparado mediante un método de granulado húmedo.
- 7.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho excipiente es uno o más seleccionado del grupo consistente en lactosa y almidón parcialmente pre-gelatinizado.
- 25 **8.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 7, que además comprende un aglutinante que es hidroxipropilcelulosa.
- 9.** Un comprimido obtenido al cubrir el comprimido de la reivindicación 1 con un líquido de revestimiento que comprende agua purificada, glicol de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 30 **10.** Un método para producir un comprimido que comprende una forma única de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazol carboxílico, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos específicos en un ángulo de reflejo 2θ de 6,62°, 7,18°, 12,80°, 13,26°, 16,48°, 19,58°, 21,92°, 22,68°, 25,84°, 26,70°, 29,16° y 36,70°, un excipiente y un agente desintegrante, donde el tamaño medio de partícula de dicha forma única de cristal es de 3 μm a 50 μm .
- 35 **11.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho comprimido contiene dicho cristal único en una cantidad de 1 a 50 partes por peso en base a 100 partes por peso del comprimido.
- 12.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con la reivindicación 10 o reivindicación 11, donde dicho excipiente es uno o más seleccionado del grupo consistente en lactosa, lactosa anhidra, celulosa cristalina, almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado, almidón parcialmente pre-gelatinizado, D-manitol y fosfato cálcico dibásico.
- 45 **13.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde dicho comprimido comprende además un aglutinante.
- 14.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho aglutinante es uno o más seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- 50 **15.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 que comprende una etapa de granulado húmedo.
- 16.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho excipiente es uno o más seleccionado del grupo consistente en lactosa y almidón parcialmente pre-gelatinizado.
- 55 **17.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con la reivindicación 10 o reivindicación 16, que además comprende un aglutinante que es hidroxipropilcelulosa.
- 60 **18.** Un método para producir un comprimido de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende una etapa de recubrimiento de comprimido con un líquido de revestimiento, donde dicho líquido de revestimiento comprende agua purificada, glicol de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 65 **19.** Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de gota o hiperuricemia.

Fig. 1

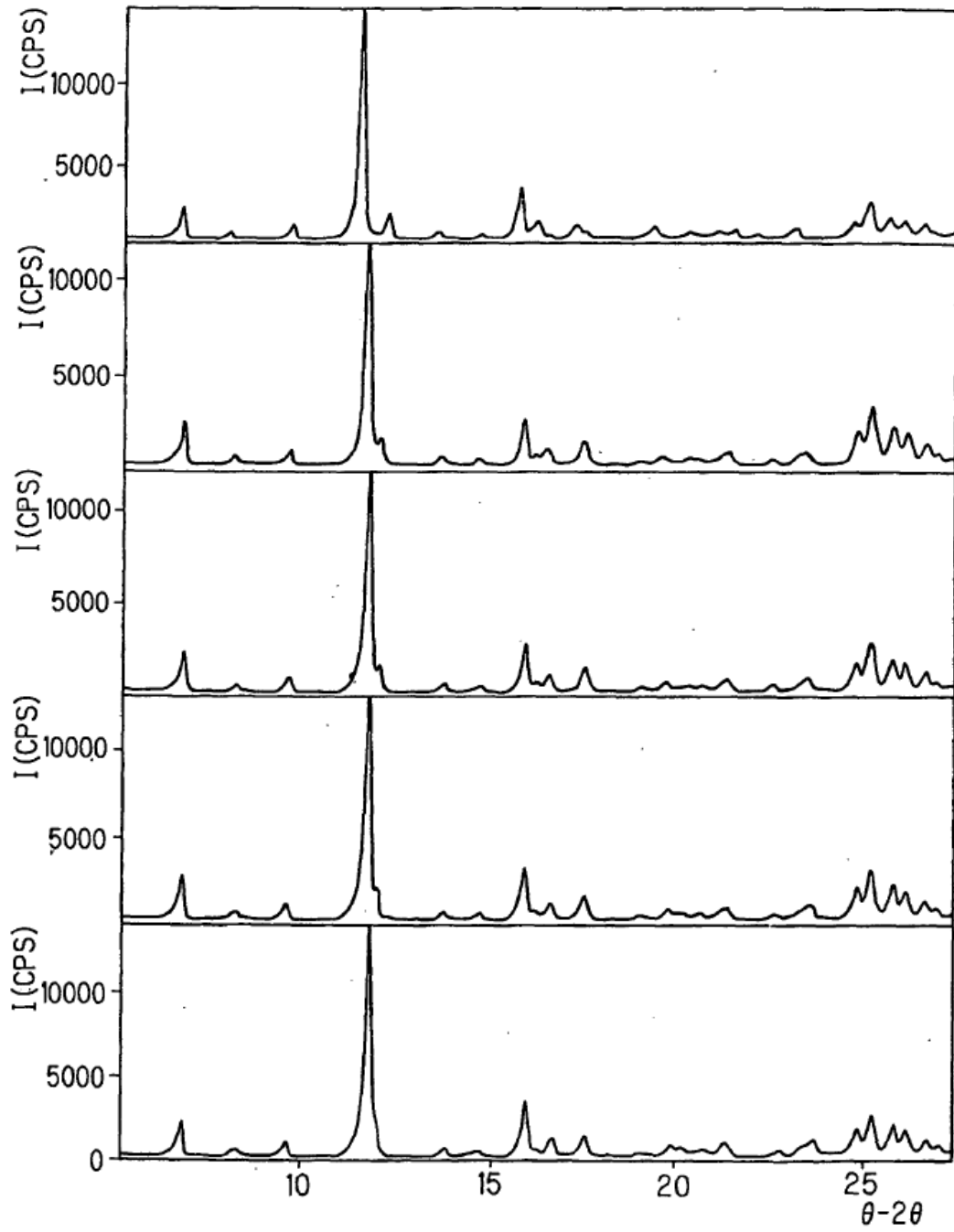


Fig. 2

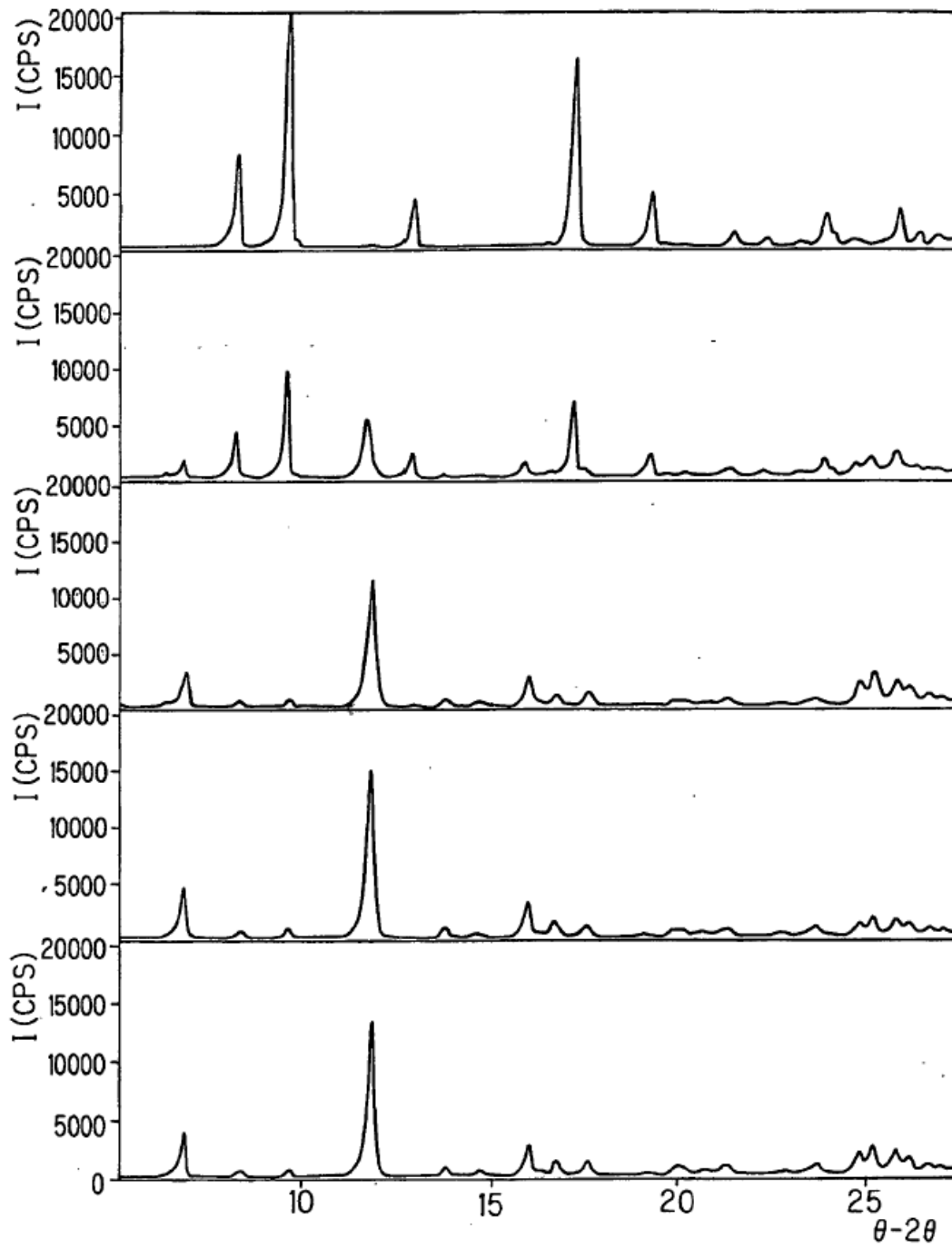


Fig. 3

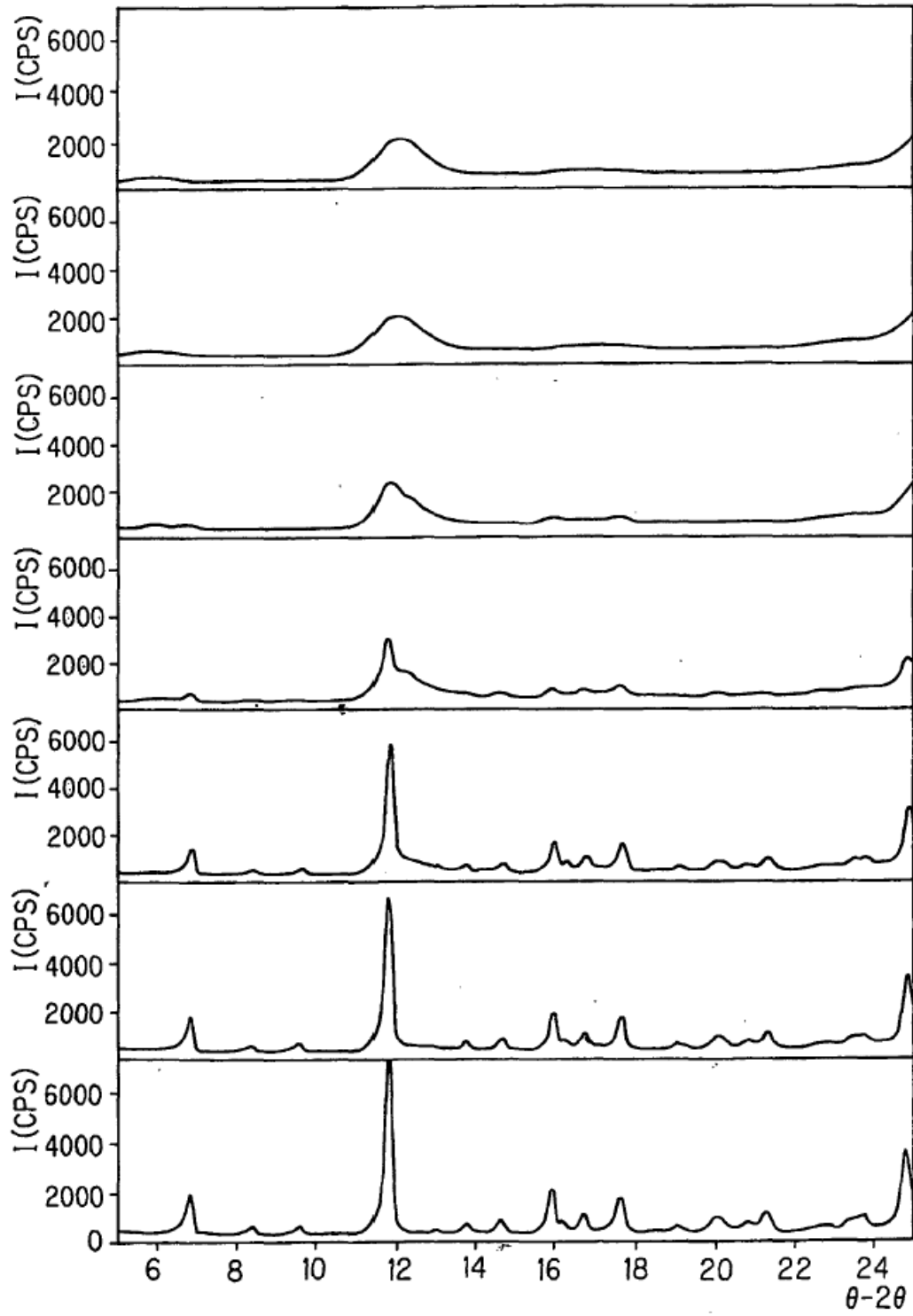


Fig. 4

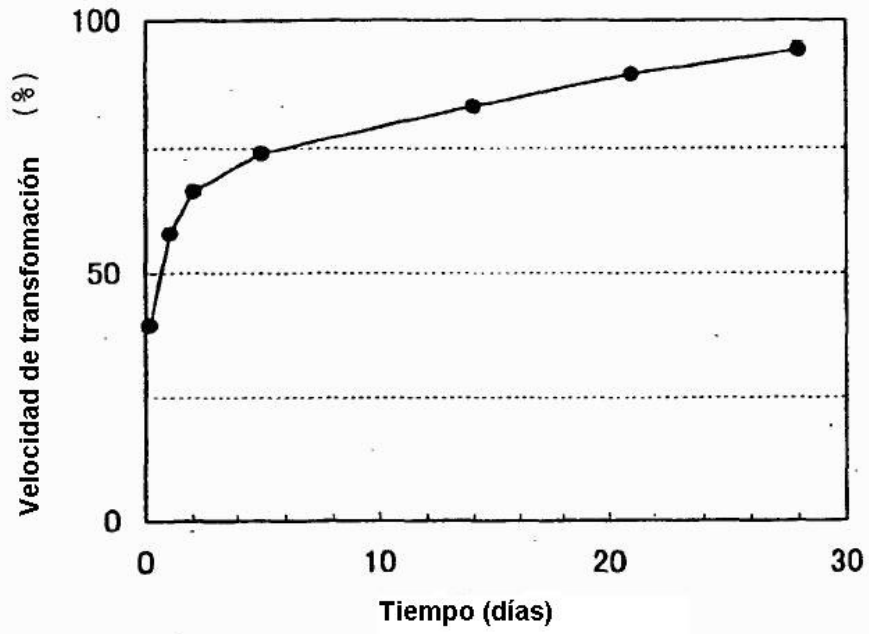


Fig. 5

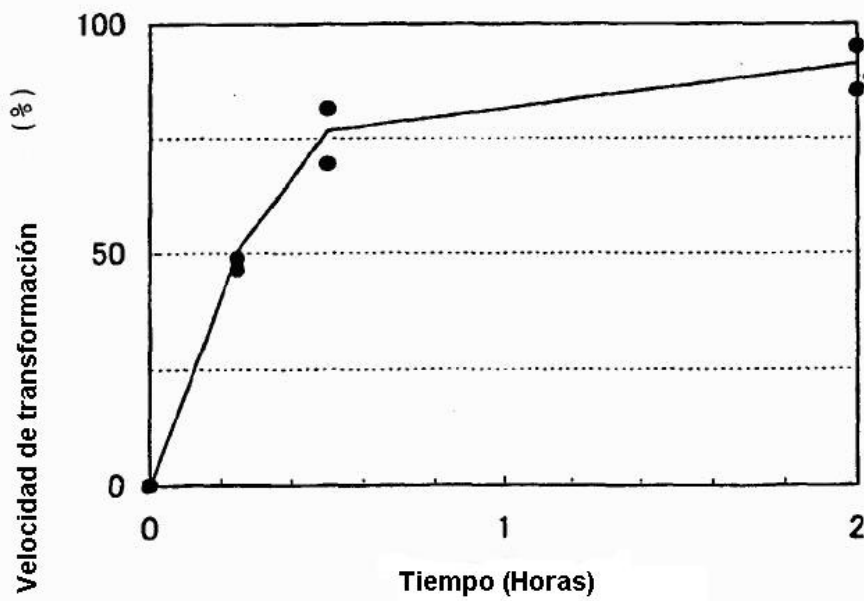


Fig. 6

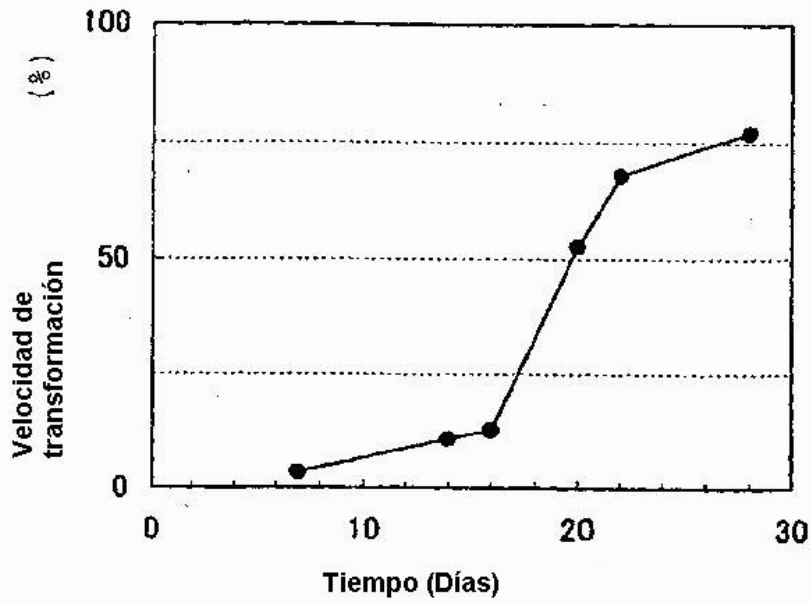


Fig. 7

