

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 613**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2008** **E 08752993 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 2156838**

54 Título: **Método de producción de comprimidos farmacéuticos**

30 Prioridad:

21.05.2007 JP 2007134421

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

13.04.2015

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, HIROSHI y
YOSHINARI, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 613 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

Método de producción de comprimidos farmacéuticos

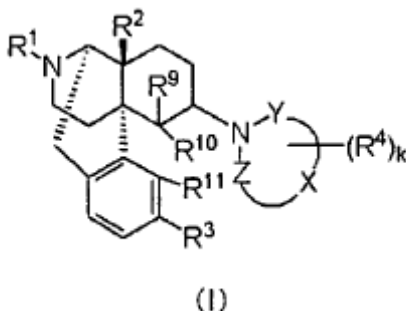
5 La presente invención se refiere a un proceso de producción de comprimidos farmacéuticamente eficaces usados en el campo de la medicina, comprimidos que contienen un compuesto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En el documento EP182505A, se desvelan compuestos de morfinano. En lo que se refiere a las composiciones que contienen una sustancia que es probable que se deteriore en condiciones neutras o alcalinas, se ha conocido una técnica en la que se prepara una sustancia ácida como ajustador del pH para que esté contenida en la composición con el fin de generar un entorno de pH que pueda suprimir su deterioro, y, en lo que se refiere a las composiciones que contienen una sustancia que es ligeramente soluble en condiciones neutras o alcalinas, se ha conocido una técnica en la que se prepara una sustancia ácida como ajustador del pH para que esté contenida en la composición con el fin de generar un entorno de pH que pueda mejorar su solubilidad (Literatura de patente 1).

20 Literatura de patente 1: WO 03/055525. El documento US 2005/0020613 se refiere a formulaciones de opiodes de liberación sostenida. El documento US 2004/0110781 se refiere a formas de dosificación farmacéuticas multiparticuladas de combinaciones de agonista y antagonista de opiodes.

25 En los casos de las composiciones que contienen una sustancia ácida como ajustador del pH, un componente que sea ligeramente soluble en condiciones neutras o alcalinas se puede desestabilizar químicamente a lo largo del tiempo dependiendo de cómo se preparó la sustancia ácida por incluir. Por lo tanto, existe una enorme demanda por medios sencillos y prácticos para lograr simultáneamente la mejora tanto de la estabilidad química como de la propiedad física de ser ligeramente soluble en condiciones neutras o alcalinas.

30 En vista de las circunstancias anteriormente descritas, un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso de producción de comprimidos farmacéuticamente eficaces que contienen un compuesto de morfinano que tiene un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la Fórmula (I) (también denominado de aquí en adelante "Compuesto (I)", para abreviar):



35 [en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₆-C₈, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alquenilo C₃-C₇, furanilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5), tienilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5) o piridilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5); R² y R³ son, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₇, aralquilo C₇-C₁₃ o alcanoiloxi C₁-C₅; Y y Z representan, de manera independiente, enlace de valencia o -C(=O)-; -X- representa una cadena de carbonos C₂-C₇ (uno o más de los átomos de carbono de la misma está/n opcionalmente reemplazado/s por átomo/s de nitrógeno, oxígeno o azufre, y la cadena de carbonos contiene opcionalmente un enlace insaturado) que forma parte de la estructura de anillo; k es un número entero de 0 a 8; R⁴ es/son uno o varios sustituyentes en el número de k del anillo que contiene nitrógeno, que representa/n, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₇-C₁₃, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, aralquilo C₇-C₁₃, alcoxi C₁-C₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸, o entre los R⁴ en el número de k, dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre representan conjuntamente un átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido, o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono representan conjuntamente un átomo de azufre para formar tiocarbonilo, o cuatro R⁴ unidos al mismo átomo de azufre representan conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los R⁴ en el número de k, dos R⁴ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente un anillo de benceno condensado, anillo de piridina condensado, anillo de naftaleno condensado, anillo de ciclopropano condensado, anillo de ciclobutano condensado, anillo de ciclopentano condensado, anillo de ciclopenteno condensado, anillo de ciclohexano condensado, anillo de ciclohexeno condensado, anillo de cicloheptano condensado o anillo de ciclohepteno condensado, estando cada uno de dichos anillos condensados no sustituido o sustituido con 1 o más R⁵, en los que R⁵ representa/n, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo C₆-C₁₂, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶,

SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸; R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, hidroxialquilo C₁-C₃, (CH₂)_pOR⁶ o (CH₂)_pCO₂R⁶; R¹⁰ y R¹¹ están unidos para formar -O-, -S- o -CH₂-, o R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o alcanoiloxi C₁-C₅; p es un número entero de 0 a 5; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₇, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₁₃; y R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o aralquilo C₇-C₁₃] o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo (de aquí en adelante, el Compuesto (I) y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se denominan ambos inclusive "especie del Compuesto (I)" para abreviar).

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores estudiaron intensamente para descubrir que, cuando los comprimidos que contienen la especie del Compuesto (I) y una sustancia ácida se producen mediante la granulación de la especie del Compuesto (I) por separado junto con un excipiente mediante granulación en húmedo y luego la adición de una sustancia ácida a la especie del Compuesto (I) granulada, los comprimidos, sorprendentemente, tienen una excelente estabilidad de almacenamiento ante el cambio a lo largo del tiempo junto con la mejora de la solubilidad de la especie del Compuesto (I), completando así la presente invención.

Es decir, la presente invención es como se explica a continuación.

[1] Un proceso de producción de comprimidos que contienen una especie del Compuesto (I) y una sustancia ácida, proceso que se caracteriza por que la especie del Compuesto (I) se granula por granulación en húmedo junto con uno o varios excipientes antes de añadir la sustancia ácida a la misma. La sustancia ácida es una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico y sales de los mismos.

[2] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que la especie del Compuesto (I) y la sustancia ácida se granulan por separado mediante granulación en húmedo junto con uno o varios excipientes, respectivamente.

[3] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que el Compuesto (I) es *N*-[(5*R*,6*R*,14*S*)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-il]ftalimida.

[4] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que la sustancia ácida se añade en una cantidad de 0,01 a 500 partes en peso por 1 parte en peso de la especie del Compuesto (I).

[5] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que el contenido de la sustancia ácida es del 0,001 al 85 % (p/p), basado en todo el comprimido.

[6] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que el contenido de la sustancia ácida es del 0,001 al 85 % (p/p), basado en un comprimido sencillo.

[7] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que, como sustancia ácida, se usa un polvo fino no inferior al 90 % en peso que tiene un tamaño de partícula no superior a 355 µm.

[8] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que, como sustancia ácida, se usa un polvo fino no inferior al 90 % en peso que tiene un tamaño de partícula no superior a 250 µm.

[9] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que se añade un polvo de la sustancia ácida.

[10] El proceso de acuerdo con [1] anterior, en el que se añade una solución o una suspensión parcialmente disuelta de la sustancia ácida.

[11] Un comprimido obtenido mediante el proceso de acuerdo con [1] anterior.

[12] Un comprimido producido mediante la adición de una sustancia ácida a gránulos que contienen una especie del Compuesto (I), gránulos que se fabrican mediante granulación en húmedo.

Efectos de la invención

Mediante la presente invención, se puede proporcionar un proceso de producción de comprimidos que muestran una liberación mejorada de una especie del Compuesto (I) y que tienen una excelente estabilidad de almacenamiento ante el cambio a lo largo del tiempo, a la vez que suprimen el deterioro durante la producción.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ahora, se describirá la presente invención con más detalle.

En cuanto a la especie del Compuesto (I), se prefiere que tanto Y como Z sean -C(=O)- o que tanto Y como Z sean enlaces de valencia.

En los casos en los que tanto Y como Z son -C(=O)-, R¹ es preferentemente hidrógeno, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₆-C₈, arilo C₆-C₁₂ o alqueno C₃-C₇, más preferentemente hidrógeno, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclobuteniletilo, 3-ciclobutenilpropilo, fenilo, naftilo, tolilo, alilo o prenilo. Entre estos, se prefieren especialmente hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, alilo y prenilo. R² es preferentemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅, alqueno C₃-C₇, aralquilo C₇-C₁₃ o alcanoiloxi C₁-C₅. Entre estos, se prefieren hidrógeno, hidroxi, metoxi, etoxi, aliloxi, benciloxi, acetoxi y propionoxi, y especialmente, se prefieren hidrógeno, hidroxi, metoxi y acetoxi. R³ es preferentemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃ o alcanoiloxi C₁-

C₅, más preferentemente, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, acetoxi o propionoxi. Entre estos, se prefieren especialmente hidrógeno, hidroxilo, metoxi y acetoxi. "-X-" es preferentemente cadena de carbonos C₂-C₄ que forma parte de la estructura del anillo, más preferentemente una cadena de carbonos que tiene dos átomos de carbono que forman parte de la estructura del anillo. "k" es preferentemente un número entero de 0 a 6. R⁴ es preferentemente alquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, aralquilo C₇-C₁₃, o dos R⁴ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente un anillo de benceno condensado, anillo de piridina condensado, anillo de naftaleno condensado, anillo de ciclopropano condensado, anillo de ciclobutano condensado, anillo de ciclopentano condensado, anillo de ciclopenteno condensado, anillo de ciclohexano condensado, anillo de ciclohexeno condensado, anillo de cicloheptano condensado o anillo de ciclohepteno condensado, estando cada uno de los anillos condensados no sustituidos o sustituidos con 1 o más R⁵. Más preferentemente, R⁴ es metilo, etilo, etilideno, propilo, propilideno, butilo, butilideno, bencilo, bencilideno, metilbencilo, metilbencilideno, fluorobencilo, fluorobencilideno, trifluorometoxibencilo, trifluorometoxibencilideno, fenetilo, fenetilideno, ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilideno, fenoxi, clorofenoxi o forma un anillo de benceno condensado. Se prefiere especialmente que dos R⁴ formen conjuntamente un anillo de benceno condensado que no está sustituido o está sustituido con 1 o más, preferentemente de 1 a 4 sustituyente R⁵. Aunque también se prefiere el anillo de benceno condensado que no está sustituido, el/los sustituyente/s R⁵ es/son preferentemente y de forma independiente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C₁-C₅ (especialmente, metilo, etilo o propilo), aralquilo C₇-C₁₃ (especialmente, bencilo), hidroxilo, alcoxi C₁-C₅ (especialmente, metoxi o etoxi), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸ (en los que p es un número entero de 0 a 5; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (especialmente, metilo, etilo o propilo), alqueno C₃-C₇ o arilo C₆-C₁₂ (especialmente, fenilo); R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (especialmente, metilo, etilo o propilo) o aralquilo C₇-C₁₃ (especialmente, bencilo)). Más preferentemente, el anillo de benceno condensado n está sustituido o está sustituido con uno o más R⁵ seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, hidroximetilo, hidroxietilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, acetoxi, feniloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo y amino. R⁹ es preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alilo o bencilo, más preferentemente hidrógeno o metilo. R¹⁰ y R¹¹ están preferentemente unidos para formar -O-, o R¹⁰ es preferentemente hidrógeno y R¹¹ es preferentemente hidrógeno, hidroxilo o metoxi. Se prefiere especialmente que R¹⁰ y R¹¹ estén unidos para formar -O-.

Por otro lado, en los casos en los que tanto Y como Z son enlaces de valencia, R¹ es preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, furanilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5), tienilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5) o piridilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, 2- o 3-furanilmetilo, 2- o 3-furaniletilo, 2- o 3-furanilpropilo, 2- o 3-tiofenilmetilo, 2- o 3-tiofeniletilo, 2- o 3-tiofenilpropilo, 2-, 3- o 4-piridinilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiniletilo, o 2-, 3- o 4-piridinilpropilo. Entre estos, se prefieren especialmente hidrógeno, metilo, fenetilo, furaniletilo, tiofeniletilo y piridiniletilo. R² es preferentemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno C₃-C₇, aralquilo C₇-C₁₃ o alcanilo C₁-C₅. Entre estos, se prefieren hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, aliloxi, benciloxi, acetoxi y propionoxi, prefiriéndose hidrógeno, hidroxilo, metoxi y acetoxi. R³ es preferentemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃ o alcanilo C₁-C₅, más preferentemente, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, acetoxi o propionoxi. Entre estos, se prefieren especialmente hidrógeno, hidroxilo, metoxi y acetoxi. "-X-" es preferentemente cadena de carbonos C₄-C₆ que forma parte de la estructura del anillo, o la cadena de carbonos mencionada anteriormente en la que uno o dos átomos de carbono está/n reemplazado/s por átomo/s de oxígeno, azufre o nitrógeno. Entre estos, se prefiere especialmente la cadena de carbonos que tiene 5 átomos de carbono que forma parte de la estructura del anillo y la cadena de carbonos que se acaba de mencionar anteriormente, en la que un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno. "k" es preferentemente un número entero de 0 a 6. R⁴ es preferentemente CONR⁷R⁸ (en el que R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, hidrógeno, metilo, etilo, propilo o bencilo) o, preferentemente, dos R⁴ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente un anillo de benceno condensado, anillo de piridina condensado, anillo de naftaleno condensado, anillo de ciclopropano condensado, anillo de ciclobutano condensado, anillo de ciclopentano condensado, anillo de ciclopenteno condensado, anillo de ciclohexano condensado, anillo de ciclohexeno condensado, anillo de cicloheptano condensado o anillo de ciclohepteno condensado, estando cada uno de los anillos condensados no sustituido o sustituido con 1 o más, especialmente de 1 a 4 R⁵. R⁴ es más preferentemente dimetilamida o dietilamida, o forma el anillo de benceno condensado. Otro/s R⁴ es/son preferentemente y de forma independiente metilo, etilo, propilo o bencilo, o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono representan preferentemente un átomo de oxígeno para formar carbonilo. Se prefiere especialmente que el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo mencionado anteriormente esté sustituido con un átomo de nitrógeno para formar un enlace amida. Aunque también es preferible que el anillo de benceno condensado no esté sustituido, el/los sustituyente/s R⁵ es/son preferentemente y de forma independiente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C₁-C₅ (especialmente, metilo, etilo o propilo), aralquilo C₇-C₁₃ (especialmente, bencilo), hidroxilo, alcoxi C₁-C₅ (especialmente, metoxi o etoxi), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸ (en los que p es un número entero de 0 a 5; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (especialmente, metilo, etilo o propilo), alqueno C₃-C₇ o arilo C₆-C₁₂ (especialmente, fenilo); R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (especialmente, metilo, etilo o propilo), o aralquilo C₇-C₁₃ (especialmente, bencilo)). Más

preferentemente, el anillo de benceno condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R⁵ seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, hidroximetilo, hidroxietilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, acetoxi, feniloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo y amino. R⁹ es preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alilo o bencilo, más preferentemente, hidrógeno o metilo. Preferentemente, R¹⁰ y R¹¹ están unidos para formar -O-, o R¹⁰ es preferentemente hidrógeno y R¹¹ es preferentemente hidrógeno, hidroxilo o metoxi. Se prefiere especialmente que R¹⁰ y R¹¹ estén unidos para formar -O-.

Los ejemplos representativos del Compuesto (I) usado en la presente invención incluyen *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-ftalimida (es decir, *N*[(5*R*,6*R*,14*S*)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-il]ftalimida, denominado de aquí en adelante "Compuesto A" para abreviar). La especie del Compuesto (I) se puede producir de acuerdo con, pero sin limitación, el documento WO2004/033457 o *Tetrahedron*, 50, 9757, (1994).

En cuanto a la especie del Compuesto (I) de la presente invención, los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico y sal de ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido cítrico, sal de ácido oxálico, sal de ácido glutárico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico y sal de ácido ftálico; y sales de ácidos sulfónicos orgánicos tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido *p*-toluenosulfónico y sal de ácido canforsulfónico. Entre estas, se prefieren la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido tartárico, sal de ácido metanosulfónico y similares, pero la sal de adición de ácido no se limita a las mismas.

El proceso de acuerdo con la presente invención es un proceso de producción de comprimidos que contienen una especie del Compuesto (I) y una sustancia ácida, proceso que se caracteriza por que la especie del Compuesto (I) se granula mediante granulación en húmedo junto con uno o varios excipientes antes de la adición de la sustancia ácida a la misma.

El proceso de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de (1) granular la especie del Compuesto (I) junto con uno o varios excipientes mediante granulación en húmedo; y (2) añadir una sustancia ácida a los gránulos obtenidos en la etapa (1).

Etapla (1). Granulación en húmedo de la especie del Compuesto (I) y el/los excipiente/s

Los ejemplos de la granulación en húmedo incluyen la granulación de lecho fluido, la granulación de lecho fluidizado por volteo, la granulación centrífuga, la granulación por agitación, la granulación por pulverización y la granulación por extrusión. En la presente invención, se prefiere la granulación de lecho fluido, y la granulación se puede llevar a cabo mediante un método convencional, por ejemplo, como el siguiente: (i) se mezclan la especie del Compuesto (I) y uno o varios excipientes en un granulador de lecho fluido, o se mezclan preliminarmente y se colocan en un granulador de lecho fluido, y luego se granula la mezcla mientras se pulveriza una solución aglutinante bajo fluidización; o (ii) se colocan uno o varios excipientes en un granulador de lecho fluido y se granulan mientras se pulveriza una solución aglutinante que contiene la especie del Compuesto (I) bajo fluidización.

Habitualmente, los gránulos resultantes se secan después de la granulación. Cuando sea necesario, los gránulos se pueden someter a selección por tamaño usando un desintegrador adecuado tal como un molino para polvo.

Los gránulos obtenidos en la etapa (1) también se denominan de aquí en adelante "gránulos de fármaco principales".

En la presente memoria descriptiva, se define un proceso de producción de comprimidos en el que se añaden partículas compuestas de una sustancia ácida a los gránulos (o los gránulos seleccionados por tamaño), producidos por granulación en húmedo de la especie del Compuesto (I) y uno o varios excipientes, como "proceso de granulación de dos grupos".

No se especifica el contenido de la especie del Compuesto (I) por comprimido, siendo normalmente del 0,0001 al 90 % (p/p), basado en todo el comprimido.

La especie del Compuesto (I) usada en la producción de los comprimidos de la presente invención es preferentemente un polvo tan fino de modo que no menos del 90 % en peso del mismo tiene un tamaño de partícula preferentemente no superior a 850 μm, más preferentemente no superior a 500 μm, especialmente preferentemente no superior a 150 μm. No se especifica el límite inferior del tamaño de partícula de la especie del Compuesto (I). En una pulverización en seco convencional usando un molino de chorro o similares, no menos del 90 % en peso del

polvo obtenido tiene un tamaño de partícula de diez y varios μm , y dicho polvo fino se puede usar adecuadamente en la presente invención.

5 En los casos en los que no menos del 90 % en peso de la especie del Compuesto (I) no es superior a 850 μm , se puede obtener la ventaja de una velocidad de disolución alta de la especie del Compuesto (I).

En la presente memoria descriptiva, el tamaño de partícula es un valor medido mediante un analizador de difracción láser para la medición en seco (por ejemplo, Mastersizer 2000, Malvern).

10 No se especifica el contenido de la especie del Compuesto (I) en los gránulos de fármaco principales, siendo, normalmente, del 0,0001 al 90 % (p/p), basado en los gránulos de fármaco principales.

15 Se prefiere que el 90 % en peso de los gránulos de fármaco principales tenga un tamaño de partícula no superior a 1.500 μm , más preferentemente no superior a 1.000 μm , especialmente preferentemente no superior a 850 μm . El tamaño de partícula no superior a 1.500 μm es ventajoso para la uniformidad del contenido y la variación del peso de los comprimidos resultantes. Aunque no se especifica el límite inferior del tamaño de partícula, las partículas extremadamente finas cuyo tamaño, por ejemplo, no es tan diferente del tamaño previo a la granulación pueden acarrear problemas en la formación de los comprimidos.

20 Si existen partículas de gran tamaño en los gránulos de fármaco principales, se puede llevar a cabo la selección por tamaño, obteniéndose el tamaño de partícula deseado. Los gránulos de fármaco principales que comprenden partículas no superiores a 1.500 μm en una cantidad inferior al 90 % pueden tener una desventaja en la uniformidad del contenido o la variación del peso.

25 Etapa (2). Adición de sustancia ácida a gránulos de fármaco principales

En la presente invención, no se especifica el procedimiento de adición de una sustancia ácida a los gránulos de fármaco principales, siempre y cuando ambos estén contenidos en un comprimido.

30 Los comprimidos producidos mediante la adición de una sustancia ácida a los gránulos de fármaco principales de acuerdo con la presente invención se pueden obtener mediante, por ejemplo, la mezcla de los gránulos de fármaco principales, una sustancia ácida y uno o varios aditivos opcionales y, a continuación, la compresión de la mezcla con una máquina de formación de comprimidos o similar. Los comprimidos de la presente invención también se pueden obtener como un comprimido de múltiples capas o un comprimido recubierto seco o similar mediante la compresión de una composición que contenga los gránulos del fármaco principales y uno o varios aditivos opcionales y una composición que contenga una sustancia ácida y uno o varios aditivos opcionales en etapas.

35 La "sustancia ácida" usada en la presente invención es preferentemente una sustancia ácida que no sea higroscópica. La expresión "no higroscópica" significa que "el cambio de peso en el equilibrio de absorción de humedad es del 5 % o inferior al 80 % de humedad relativa (HR)". La higroscopicidad se puede evaluar midiendo el cambio de peso en el equilibrio de absorción de humedad. En síntesis, se mantiene una muestra en un desecador o similar a la humedad prescrita hasta que el peso de la muestra que está absorbiendo la humedad alcanza el equilibrio, y luego se seca la muestra de acuerdo con el método descrito en la farmacopea japonesa, XIII Edición, seguido por el cálculo del cambio en el peso debido al secado como el peso de la humedad absorbida. Como sustancia ácida, se emplea una o una combinación de dos o más sustancias ácidas seleccionadas del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico y sales de los mismos.

40 En el proceso de producción de comprimidos de acuerdo con la presente invención, la cantidad de la sustancia ácida usada es preferentemente de 0,001 a 500 partes en peso, más preferentemente de 0,01 a 500 partes en peso, especialmente preferentemente de 0,1 a 500 partes en peso por 1 parte de la especie del Compuesto (I). En los casos en los que se usan menos de 0,001 partes en peso de una sustancia ácida, la mejora en la propiedad de liberación de la especie del Compuesto (I) puede ser insuficiente, o su liberación se puede retardar debido al cambio con el tiempo. En los casos en los que se usan más de 500 partes en peso de una sustancia ácida, la supresión del deterioro de la especie del Compuesto (I) durante la producción puede ser insuficiente, o la estabilidad de almacenamiento ante el cambio a lo largo del tiempo no siempre puede ser sumamente excelente.

45 No se especifica el contenido de sustancia ácida por comprimido, siendo preferentemente del 0,0001 al 95 % (p/p), más preferentemente del 0,0001 al 90 % (p/p), especialmente preferentemente del 0,001 al 85 % (p/p), basado en todo el comprimido.

50 No se especifica el contenido de sustancia ácida del comprimido sencillo, siendo preferentemente del 0,0001 al 95 % (p/p), más preferentemente del 0,0001 al 90 % (p/p), especialmente preferentemente del 0,001 al 85 % (p/p), basado en todo el comprimido sencillo.

65 En la presente memoria descriptiva, un "comprimido sencillo" se refiere a un comprimido obtenido sin etapas

especiales a excepción del examen de exploración posterior a la formación de los comprimidos. En algunos casos, los comprimidos sencillos pueden ser el producto final.

5 Por otro lado, un "comprimido" se refiere a un comprimido obtenido sometiendo un comprimido sencillo a una o varias etapas especiales además del examen de exploración, tales como, por ejemplo, un comprimido recubierto con película producido sometiendo un comprimido sencillo a una etapa de recubrimiento con película. Además de una etapa de recubrimiento con película, los ejemplos de dicha etapa incluyen una etapa de recubrimiento por prensado y una etapa de recubrimiento en seco.

10 La sustancia ácida usada en la producción de los comprimidos de la presente invención es preferentemente un polvo tan fino que no menos del 90 % en peso del mismo tiene un tamaño de partícula preferentemente no superior a 850 μm , más preferentemente no superior a 500 μm , todavía más preferentemente no superior a 355 μm , especialmente preferentemente no superior a 250 μm . No se especifica el límite inferior del tamaño de partícula. En una pulverización en seco convencional usando un molino de chorro o similar, no menos del 90 % en peso del polvo
15 obtenido tiene un tamaño de partícula de diez y varios μm , pudiéndose usar dicho polvo fino adecuadamente en la presente invención.

20 En los casos en los que no menos del 90 % en peso de la sustancia ácida tiene el tamaño de partícula no superior a 850 μm , el efecto de la adición de la sustancia ácida es alto, y la cantidad de la sustancia ácida que se va a añadir se puede reducir ventajosamente.

Si existen partículas grandes en la sustancia ácida, se puede llevar a cabo una selección por tamaño para obtener el tamaño de partícula deseado.

25 No se especifica la forma de la sustancia ácida cuando se mezcla con los gránulos de fármaco principales. Se pueden usar, por ejemplo, los gránulos obtenidos por granulación de la sustancia ácida junto con uno o varios excipientes o similares, un polvo de la sustancia ácida y también una solución o una suspensión parcialmente disuelta de la sustancia ácida.

30 Los ejemplos del método de granulación usado en los casos en los que la sustancia ácida se granula junto con uno o varios excipientes o similares incluyen la granulación en seco, cristalización y granulación por pulverización, además de la granulación en húmedo descrita anteriormente.

35 Los ejemplos del excipiente usado en la presente invención incluyen lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (por ejemplo, Avicel PH-101 (nombre comercial), producido por Asahi Kasei), azúcar en polvo, azúcar granulado, manitol, ácido silícico anhidro ligero y L-cisteína. Estos excipientes se pueden usar bien individualmente o en combinación. El contenido del uno o varios excipientes en el comprimido de la presente invención es preferentemente del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 99,5 % en peso, más preferentemente del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 99 % en peso, todavía más preferentemente del aproximadamente 0,1 al
40 aproximadamente 98 % en peso.

En el proceso de granulación de dos grupos, los gránulos de fármaco principales y las partículas compuestas de la sustancia ácida se pueden preparar en forma de comprimidos de múltiples capas tales como comprimidos de doble o triple capa, o comprimidos recubiertos en seco o de comprimidos recubiertos por prensado, sin mezclar los
45 gránulos de fármaco principales y las partículas de sustancia ácida.

Por otro lado, en el proceso de granulación de dos grupos, se pueden mezclar los gránulos de fármaco principales y las partículas compuestas de la sustancia ácida para fabricar comprimidos particionados en los que los gránulos y las partículas estén divididos a una cierta distancia entre sí (es decir, los gránulos de fármaco principales y las
50 partículas de sustancia ácida están contenidos en un comprimido de modo que los gránulos y las partículas no están en contacto entre sí).

Como se describe a continuación, el comprimido de acuerdo con la presente invención puede contener uno o varios aditivos opcionales. Cabe señalar que, en los casos en los que se use un lubricante para el comprimido particionado
55 mencionado anteriormente, la dureza de los comprimidos obtenidos, normalmente, puede ser inaceptable en la práctica, o la liberación de los comprimidos obtenidos, normalmente, puede llegar a una meseta si se emplea un tiempo demasiado largo en la mezcla del lubricante. Por lo tanto, habitualmente, primero se mezclan uno o varios aditivos opcionales, a excepción de un lubricante, gránulos de fármaco principales y partículas compuestas de una sustancia ácida, y luego se añade un lubricante a la mezcla bien mezclada, seguido de la mezcla durante un breve
60 período de tiempo para completar la etapa de mezclado. En la presente memoria descriptiva, la mezcla de los componentes a excepción de un lubricante se define como la primera mezcla, y la mezcla con un lubricante se define como la segunda mezcla. En los casos en los que el primer mezclado finalice en un breve período de tiempo, la primera y segunda etapa de mezclado se pueden llevar a cabo al mismo tiempo.

65 Los ejemplos del proceso de granulación de dos grupos incluyen (1) un proceso de producción en el que se mezclan gránulos de fármaco principales y gránulos (o gránulos seleccionados por tamaño) obtenidos por granulación en

húmedo de una sustancia ácida y uno o varios excipientes; y (2) un proceso de producción en el que se mezclan los gránulos de fármaco principales y las partículas de sustancia ácida que tienen un tamaño de partícula apropiado.

En la primera etapa de mezclado, la proporción en la mezcla entre los gránulos de fármaco principales y las partículas de sustancia ácida es, pero sin limitación, preferentemente de 1:30 a 1:0,00001 en peso, más preferentemente de 1:20 a 1:0,0000 en peso, especialmente preferentemente de 1:10 a 1:0,00001 en peso, en vista de la uniformidad de la mezcla. Si la proporción de la mezcla está fuera de este intervalo, se tardará mucho tiempo en alcanzar una mezcla uniforme, y se puede producir la segregación durante la etapa de formación de los comprimidos. La expresión "uniformidad de la mezcla" (o sencillamente "uniformidad"), como se usa en el presente documento, se refiere a la uniformidad de la especie del Compuesto (I). La uniformidad sigue la uniformidad del contenido definida en códigos tales como la farmacopea japonesa.

En vista de la uniformidad de la mezcla de manera similar a la anterior, la densidad aparente (ml/g) de los gránulos de fármaco principales y las partículas compuestas de una sustancia ácida es, pero sin limitación, preferentemente de 1:4 a 1:0,25, más preferentemente de 1:3 a 1:0,3, especialmente preferentemente de 1:2 a 1:0,5. En los casos en los que la densidad aparente esté fuera de este intervalo, se requerirá mucho tiempo para lograr una mezcla uniforme, y se puede producir la segregación durante la etapa de formación de los comprimidos. Sin embargo, en los casos en los que la cantidad de partículas compuestas de una sustancia ácida añadida sea pequeña, puede que no haya ningún problema incluso si la densidad aparente está fuera de este intervalo. En la presente memoria descriptiva, la densidad aparente se calcula dividiendo el volumen (ml) de los gránulos o los gránulos seleccionados por tamaño entre el peso (g) de los mismos.

En vista de la uniformidad de la mezcla de manera similar a la anterior, aunque no se especifica la distribución del tamaño de los gránulos de fármaco principales y las partículas compuestas de sustancia ácida en la primera etapa de mezclado, se prefiere que el porcentaje de partículas que tienen el mismo tamaño en los gránulos y las partículas esté en $\pm 100\%$ en peso, más preferentemente en $\pm 70\%$ en peso, especialmente preferentemente en $\pm 50\%$ en peso. En los casos en los que la distribución del tamaño de partícula de ambas partículas no sea igual o casi igual, se requerirá mucho tiempo para lograr una mezcla uniforme, y se puede producir la segregación durante la etapa de formación de los comprimidos. Sin embargo, en los casos en los que el porcentaje de partículas que tienen el mismo tamaño sea relativamente bajo y que la cantidad de partículas compuestas de una sustancia ácida añadida sea pequeña, puede que no haya ningún problema, incluso si el porcentaje está fuera de este intervalo.

En vista de la uniformidad de la mezcla de manera similar a la anterior, en la primera etapa de mezclado, aunque no se especifica el contenido de los gránulos de fármaco principales por tamaño, se prefiere que el contenido de partículas de cada tamaño esté dentro del contenido de gránulos de fármaco principales $\pm 100\%$, más preferentemente dentro del contenido de gránulos de fármaco principales $\pm 50\%$, especialmente preferentemente dentro del contenido de gránulos de fármaco principales $\pm 20\%$. En los casos en los que el contenido no sea igual o casi igual, se requerirá mucho tiempo para lograr una mezcla uniforme, y se puede producir la segregación durante la etapa de formación de los comprimidos. Sin embargo, en los casos en los que la fracción de cada tamaño sea relativamente baja o que la cantidad de las partículas compuestas de una sustancia ácida añadida sea pequeña, puede que no haya ningún problema incluso si el contenido está fuera de este intervalo.

En la presente invención, puede haber uno o varios aditivos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, agentes de protección contra la luz, agentes aromatizantes, correctores y similares) además de los excipientes mencionados anteriormente.

Los ejemplos del aglutinante mencionado anteriormente incluyen sacarosa, gelatina, goma arábiga en polvo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, pululano y dextrina. Estos aglutinantes se pueden usar individualmente o en combinación. El contenido del/de los aglutinante/s en el comprimido de la presente invención es preferentemente del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 30 % en peso, más preferentemente del aproximadamente 0,03 al aproximadamente 10 % en peso.

Los ejemplos del disgregante anteriormente mencionado incluyen croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona insoluble reticulada (por ejemplo, Kollidon CL producida por BASF), hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón parcialmente alfanizado, carmelosa (por ejemplo, NS-300 producida por GOTOKU CHEMICAL CO. LTD.), carmelosa de sodio (por ejemplo, ECG-505 producida por GOTOKU CHEMICAL CO. LTD., o similares), polímeros entéricos (por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa o similares) y polímeros insolubles en agua (por ejemplo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato o similar). Estos disgregantes se pueden usar individualmente o en combinación. El contenido de los disgregante/s en el comprimido de la presente invención es preferentemente del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 10 % en peso, más preferentemente del aproximadamente 0,5 al aproximadamente 7 % en peso.

Los ejemplos del lubricante anteriormente mencionado incluyen estearato de magnesio y talco. Los ejemplos del agente colorante anteriormente mencionado incluyen colorante de alquitrán, caramelo, óxido de hierro rojo, óxido de titanio y riboflavinas.

Los ejemplos del agente de recubrimiento mencionado anteriormente incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, copolímero de acetato de vinilo-polivinilpirrolidona, etiléster de celulosa, cera, polímeros entéricos (por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa o similares) y polímero no hidrosoluble (por ejemplo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato o similar). Cuando sean necesarios, se pueden usar plastificantes, estabilizantes y similares, tales como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina y citrato de trietilo. La cantidad del material de recubrimiento es preferentemente del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 100 % en peso, más preferentemente del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 80 % en peso, más preferentemente del aproximadamente 2 al aproximadamente 50 % en peso basado en el núcleo (comprimido sencillo). Se prefiere que también haya agentes colorantes, agentes de protección contra la luz y similares. Los ejemplos del agente colorante mencionado anteriormente y el agente de protección contra la luz incluyen colorante de alquitrán, caramelo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de titanio y riboflavinas.

Habitualmente, se usa una máquina de recubrimiento por lavado o similar para la operación de recubrimiento con película. Los comprimidos recubiertos con película se pueden obtener mediante el recubrimiento de comprimidos redondos, comprimidos ovalados o comprimidos oblongos con una película.

En la pulverización de una solución de recubrimiento de película, la temperatura del producto (comprimidos) normalmente se controla de aproximadamente 10 °C a 100 °C, preferentemente de aproximadamente 30 °C a 80 °C, más preferentemente de aproximadamente 35 °C a 60 °C.

Además también puede haber aditivos de formulación tales como estabilizantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, correctores, antisépticos, antioxidantes, agentes de protección contra la luz y similares.

La formulación de los comprimidos obtenidos mediante el proceso de producción de la presente invención puede ser, por ejemplo, un comprimido sencillo de forma redonda u ovalada, o un comprimido recubierto de la misma. La formulación también puede ser un comprimido particionado obtenido mediante la mezcla y la compresión de dos o más tipos de gránulos, un comprimido de múltiples capas tal como un comprimido de doble capa o un comprimido de triple capa, un comprimido recubierto seco, un comprimido recubierto por prensado o similares.

Los comprimidos pueden tener la propiedad de liberación sostenida (preparados como una preparación de liberación sostenida) que les aporta una función de control de la liberación adecuada. En los casos de comprimidos recubiertos con película, se puede otorgar la función de control de la liberación a una composición de película, o los comprimidos sencillos *per se* pueden recibir la función de control de la liberación mediante una técnica tal como comprimidos de matriz de cera, comprimidos de matriz hidrosoluble o similares.

Los comprimidos de acuerdo con la presente invención son adecuados para garantizar la absorción a largo plazo que es particularmente requerida por las preparaciones de liberación sostenida. Es decir, los comprimidos de la presente invención son eficaces para alcanzar la liberación sostenida de materiales ligeramente solubles, ya que los materiales ligeramente solubles apenas se disuelven y, por lo tanto, es probable que la absorción de los mismos disminuya en el tracto digestivo inferior donde la humedad es relativamente baja en comparación con el tracto digestivo superior.

En los casos en los que la humectabilidad de la especie del Compuesto (I) y la sustancia ácida usada en la presente invención sea baja, se pueden emplear técnicas de formulación para mejorar la humectabilidad. Por ejemplo, el comprimido puede contener uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad, o se puede emplear la modificación de la superficie.

Se puede usar un agente para mejorar la humectabilidad sin limitación, siempre que el agente pueda mejorar la humectabilidad. Los ejemplos de agente para mejorar la humectabilidad incluyen tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polioxietilenaquiléter, éster de ácido graso de polietilenglicol, polioxipropilenaquiléter, éster de ácido graso de polipropilenglicol, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, éster de ácido graso de poliglicerol, éster de ácido graso de polioxietilenglicerol, éster de ácido mono-graso de glicerol, alquilpoliglucósido, polímero de bloque de polioxietileno y polioxipropileno, alcanolamida y similares), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, alquildimetilaminoacetato de betaína, amidopropildimetilaminoacetato de betaína, sales de aminoácidos de amida, sales de ácido alquiliminodiacético y similares), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, sales de ésteres de ácido alquilsulfúrico, sales de ésteres de ácido alquiletersulfúrico, sales de ácido α -olefinsulfónico, sales de acil-metil-aurina, sales de ácido acilglutámico, sales de acilglicina, sales de acilsarcosina, sales de ácido acilsetiónico, sales de ácido alquilétercarboxílico, sales de ésteres de ácido amidoétersulfúrico, sales de ésteres de ácido alquilfosfórico y similares), tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de alquiltrimetilamonio, cloruro de dialquildimetilamonio y similares), ácido biliar y sales del mismo, jabón y ácido graso, y sales de los mismos, aceite, éster de ácido graso de glicerol, enamina, agentes quelantes,

fenotiazina, derivados de ácidos grasos de carnitina o péptido, azona, concanavalina A, una o varias sustancias seleccionadas del grupo que consiste en dietilmaleato y dietiletoximetilenmalonato, productos de la reacción de Maillard y polímeros (por ejemplo, copolímero de bloque y polímero biodegradable, quitosano y sus derivados). Entre éstos, se prefieren los tensioactivos (tensioactivos anfóteros, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos), polímeros hidrófilos, derivados de ciclodextrina, derivados de ácido cólico y similares, y se prefieren especialmente los tensioactivos. Entre los tensioactivos, se prefieren los tensioactivos aniónicos, prefiriéndose más las sales de ácido alquilsulfúrico de cadena larga (con número de átomos de carbono preferentemente de 10 a 20), y siendo el más preferido el laurilsulfato de sodio. El "laurilsulfato de sodio" como se menciona en el presente documento es una sola sustancia. En la presente invención, los agentes para mejorar la humectabilidad se pueden usar individualmente o en combinación.

El agente para mejorar la humectabilidad se puede introducir en los comprimidos mediante la adición a los mismos del agente en forma de polvo, o se puede añadir, durante el proceso de producción, una solución de la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar y uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad en un disolvente o una suspensión apropiados en los que cualquiera de ellos se disuelve parcialmente. En este caso, la adición del/de los agente/s para mejorar la humectabilidad puede generar la modificación de la superficie. En la selección de un disolvente apropiado, se ha de prestar atención a la seguridad y la estabilidad cuando el disolvente se mantenga. Aunque el más preferido es el agua, se pueden usar disolventes orgánicos, aceites y líquidos orgánicos fundidos bajo calor tales como cera. El disolvente también puede ser una solución mixta preparada mezclando estos líquidos orgánicos en agua.

En los casos en los que se pueda añadir, durante el proceso de producción, una solución de la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar y uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad en un disolvente o una suspensión apropiados en los que cualquiera de ellos se disuelve parcialmente, si se realiza la etapa de secado, la solución o suspensión se pueden convertir en un polvo mediante secado por pulverización, liofilización, secado al vacío o similar para usarla como una composición sólida en forma de polvo. En la formación del polvo, se pueden añadir inhibidores de la agregación, agentes antiestáticos y similares según sean necesarios. Los ejemplos del inhibidor de la agregación incluyen agentes antiaglomerantes tales como talco, almidón de maíz, dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhídrido ligero y aluminometasilicato de magnesio, sacáridos tales como lactosa y alcoholes de azúcar tales como manitol y trehalosa. Los ejemplos del agente antiestático incluyen talco, dióxido de silicio hidratado y ácido silícico anhídrido ligero.

La etapa de secado anteriormente mencionada se puede emplear en combinación con una etapa tal como granulación de lecho fluido, granulación de lecho fluidizado por volteo o granulación centrífuga. Se puede pulverizar una solución de la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar y uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad en un disolvente o una suspensión apropiados en los que cualquiera de ellos se disuelve parcialmente directamente en forma de una solución de aglutinante para obtenerse gránulos. En este caso, si es necesario, se puede añadir un aglutinante adicional. La solución o suspensión también se pueden añadir simplemente durante la granulación por agitación o la granulación por extrusión.

Además del secado por pulverización, la liofilización, el secado al vacío o similares mencionados anteriormente, la formación del polvo mencionada anteriormente se puede llevar a cabo mediante un método en el que, usando como disolvente una cera o similar que se haya fundido bajo calor, se deja solidificar una composición líquida preparada disolviendo o suspendiendo la sustancia objeto y el agente en la cera a temperatura ambiente, y el sólido obtenido se pulveriza. La formación del polvo también se puede llevar a cabo mediante un método en el que la cera o similar que se ha fundido bajo calor se añade además a una suspensión del polvo obtenido en esta etapa, y la mezcla se deja solidificar a temperatura ambiente, tras lo que se pulveriza el sólido obtenido.

No se especifica el contenido del/de los agente/s para mejorar la humectabilidad, siendo preferentemente de 0,00001 a 100 partes en peso, más preferentemente de 0,00001 a 10 partes en peso, especialmente preferentemente de 0,0001 a 5 partes en peso por 1 parte de "la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar".

En los casos en los que se usa una solución de la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar y uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad en un disolvente o una suspensión apropiados en los que cualquiera de ellos se disuelve parcialmente, el contenido de sólidos del líquido es, pero sin limitación, preferentemente del 0,01 al 1.000 % (p/p), más preferentemente del 0,1 al 500 % (p/p), especialmente preferentemente del 1 al 100 % (p/p). El "contenido de sólidos", como se usa en el presente documento, se calcula dividiendo la suma del peso de la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar y uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad contenidos en la solución o suspensión entre el peso del líquido.

Además de la adición del agente para mejorar la humectabilidad, los ejemplos de la modificación de la superficie como procedimiento para mejorar la humectabilidad incluyen un método en el que la sustancia objeto cuya humectabilidad se vaya a mejorar y el uno o varios agentes para mejorar la humectabilidad se mezclan usando un mezclador de tambor o similar, y la mezcla se usa para el recubrimiento de la superficie; un método en el que la sustancia objeto y el uno o varios agentes se someten a granulación en seco usando un granulador en seco como

un compactador de rodillo; un método en el que la sustancia objeto y el uno o varios agentes se somete a granulación en húmedo usando un granulador en húmedo tal como un granulador de lecho fluido, un granulador de lecho fluidizado por volteo o un granulador centrífugo.

- 5 Ahora, se describirá la presente invención en más detalle por medio de un ejemplo comparativo, ejemplo y experimento de los mismos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

10 Ejemplo comparativo 1-1

Se mezclaron uniformemente el Compuesto A (26,6 g), D-manitol (318,1 g) y celulosa cristalina (42,6 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (255,3 g, grado L, Nippon Soda) bajo fluidización y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

20 A los gránulos de fármaco principales (380,1 g), se añadieron croscarmelosa sódica (20,2 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (4,0 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 7,5 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 160 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 10 mg de Compuesto A, 119,6 mg de D-manitol, 16 mg de celulosa cristalina, 4,8 mg de hidroxipropilcelulosa, 8 mg de croscarmelosa sódica, 1,6 mg de estearato de magnesio, 5,8 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,4 mg de macrogol 6000, 0,6 mg de óxido de titanio y 0,2 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo comparativo 1-2

35 Se mezclaron uniformemente el Compuesto A (19,9 g), D-manitol (178,7 g), celulosa cristalina (31,9 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) y ácido fumárico (59,8 g), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (191,5 g, grado L, Nippon Soda) bajo fluidización y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

45 A los gránulos de fármaco principales (270 g), se añadieron croscarmelosa sódica (14,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,9 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 7,5 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 160 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 10 mg de Compuesto A, 89,6 mg de D-manitol, 16 mg de celulosa cristalina, 30 mg de ácido fumárico, 4,8 mg de hidroxipropilcelulosa, 8 mg de croscarmelosa sódica, 1,6 mg de estearato de magnesio, 5,8 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,4 mg de macrogol 6000, 0,6 mg de óxido de titanio y 0,2 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo comparativo 2

55 Se mezclaron uniformemente D-manitol (515,7 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (385,7 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (0,714 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

65 A los gránulos de fármaco principales (400 g), se añadieron croscarmelosa sódica (22,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (6,2 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de

comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,1 mg de Compuesto A, 72,2 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo comparativo 3

Se mezclaron uniformemente D-manitol (505 g), celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) y ácido fumárico (10,7 g), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (385,7 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (0,714 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

A los gránulos de fármaco principales (150 g), se añadieron croscarmelosa sódica (8,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (1,6 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,1 mg de Compuesto A, 72,2 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 1

Se mezclaron uniformemente D-manitol (514,3 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (371,4 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (2,857 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Se mezclaron uniformemente D-manitol (501,9 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) y ácido fumárico (14,3 g), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (390,5 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (84 g), se añadieron los gránulos de ácido fumárico (252 g), croscarmelosa sódica (20,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,6 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,1 mg de Compuesto A, 70,7 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 2

Se mezclaron uniformemente D-manitol (515,7 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (385,7 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (0,714 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

A los gránulos de fármaco principales (250 g), se añadieron ácido fumárico (4,5 g), croscarmelosa sódica (15,2 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,7 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 91,5 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,1 mg de Compuesto A, 72,2 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 3

Se mezclaron uniformemente D-manitol (511,4 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (371,4 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (5,714 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Se mezclaron uniformemente D-manitol (501,9 g), celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) y ácido fumárico (14,3 g), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (390,5 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (84 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (252 g), croscarmelosa sódica (20,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,6 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,2 mg de Compuesto A, 70,6 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 4

Se mezclaron uniformemente D-manitol (508,6 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (371,4 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (8,571 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Se mezclaron uniformemente D-manitol (501,9 g), celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) y ácido fumárico (14,3 g), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a

mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (390,5 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (84 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (252 g), croscarmelosa sódica (20,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,6 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,3 mg de Compuesto A, 70,5 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 5

Se mezclaron uniformemente D-manitol (502,9 g) y celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (371,4 g, grado L, Nippon Soda), en la que se dispersó el Compuesto A (14,286 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Se mezclaron uniformemente D-manitol (501,9 g), celulosa cristalina (64,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) y ácido fumárico (14,3 g), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (390,5 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (84 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (252 g), croscarmelosa sódica (20,4 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,6 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,5 mg de Compuesto A, 70,3 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,2 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,5 mg de macrogol 6000, 0,25 mg de óxido de titanio y 0,05 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 6

Se mezclaron uniformemente Compuesto A (45,0 g), D-manitol (463,7 g) y celulosa cristalina (72,0 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (386,8 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (352,9 g) y celulosa cristalina (35,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (235,3 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (250,1 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (31,9 g), croscarmelosa sódica (15,0 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,0 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 7,5 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 160 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 10 mg de Compuesto A, 103,1 mg de D-manitol, 17,5 mg de celulosa cristalina, 15 mg de ácido fumárico, 4,8 mg de hidroxipropilcelulosa, 8 mg de croscarmelosa sódica, 1,6 mg de estearato de magnesio, 5,8 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,4 mg de macrogol 6000, 0,6 mg de óxido de titanio y 0,2 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 7

Se mezclaron uniformemente Compuesto A (45,0 g), D-manitol (463,7 g) y celulosa cristalina (72,0 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 μ m para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (386,8 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 μ m, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (352,9 g) y celulosa cristalina (35,3 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (235,3 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 μ m, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (250,1 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (31,9 g), croscarmelosa sódica (15,0 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,0 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 7,5 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 160 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 10 mg de Compuesto A, 103,1 mg de D-manitol, 16 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de almidón de maíz, 15 mg de ácido fumárico, 4,8 mg de hidroxipropilcelulosa, 8 mg de croscarmelosa sódica, 1,6 mg de estearato de magnesio, 5,8 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,4 mg de macrogol 6000, 0,6 mg de óxido de titanio y 0,2 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 8

Se mezclaron uniformemente Compuesto A (45,0 g), D-manitol (463,7 g) y celulosa cristalina (72,0 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 μ m para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (386,8 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 μ m, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (352,9 g) e hidroxipropilcelulosa fuerte poco sustituida (35,3 g, LH-B1, Shin-Etsu Chemical). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 10 % (p/v) (117,6 g, Kollidon 25, BASF Takeda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 μ m, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (250,1 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (31,9 g), croscarmelosa sódica (15,0 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,0 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 7,5 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 160 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se

disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 10 mg de Compuesto A, 103,1 mg de D-manitol, 16 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de hidroxipropilcelulosa fuerte poco sustituida, 15 mg de ácido fumárico, 4,3 mg de hidroxipropilcelulosa, 0,5 mg de polivinilpirrolidona, 8 mg de croscarmelosa sódica, 1,6 mg de estearato de magnesio, 5,8 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,4 mg de macrogol 6000, 0,6 mg de óxido de titanio y 0,2 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 9

Se mezclaron uniformemente Compuesto A (45,0 g), D-manitol (463,7 g) y celulosa cristalina (72,0 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei), y se hizo pasar la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm para volver a mezclar uniformemente. Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (386,8 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (352,9 g) y almidón de maíz (35,3 g, Nihon Cornstarch). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (p/v) (235,3 g, grado L, Nippon Soda) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se hicieron pasar los gránulos obtenidos a través de un tamiz con tamaño de malla de 850 µm, obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (250,1 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (31,9 g), croscarmelosa sódica (15,0 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,0 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 7,5 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 160 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película (HICOATER, Freund Corporation), y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 10 mg de Compuesto A, 103,1 mg de D-manitol, 16 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de hidroxipropilcelulosa fuerte poco sustituida, 15 mg de ácido fumárico, 4,3 mg de hidroxipropilcelulosa, 0,5 mg de polivinilpirrolidona, 8 mg de croscarmelosa sódica, 1,6 mg de estearato de magnesio, 5,8 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,4 mg de macrogol 6000, 0,6 mg de óxido de titanio y 0,2 mg de sesquióxido de hierro por comprimido.

Ejemplo 10

Se colocaron D-manitol (4.320 g) y celulosa cristalina (540 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) en un granulador de lecho fluido/secadora (LAB-1, Powrex), y se granularon bajo fluidificación mientras se pulverizaba un líquido preparado mediante la dispersión de Compuesto A (24 g) en solución de hidroxipropilcelulosa (156 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.592 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (120 g), D-manitol (4.216 g) y celulosa cristalina (540 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución de hidroxipropilcelulosa (164 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.736 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (1.365 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (4.095 g), croscarmelosa sódica (331,5 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (58,5 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,1 mg de Compuesto A, 70,7 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,196 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,48 mg de macrogol 6000, 0,3 mg de óxido de titanio, 0,012 mg de sesquióxido de hierro y 0,012 de sesquióxido de hierro amarillo por comprimido.

Ejemplo 11

Se colocaron D-manitol (4.295 g) y celulosa cristalina (540 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granularon bajo fluidificación mientras se pulverizaba un líquido preparado mediante la dispersión de Compuesto A (48 g) en solución de hidroxipropilcelulosa (156 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.592 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (120 g), D-manitol (4.216 g) y celulosa cristalina (540 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución de hidroxipropilcelulosa (164 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.736 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (1.365 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (4.095 g), croscarmelosa sódica (331,5 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (58,5 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,2 mg de Compuesto A, 70,6 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,196 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,48 mg de macrogol 6000, 0,3 mg de óxido de titanio, 0,012 mg de sesquióxido de hierro y 0,012 de sesquióxido de hierro amarillo por comprimido.

Ejemplo 12

Se colocaron D-manitol (4.271 g) y celulosa cristalina (540 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granularon bajo fluidificación mientras se pulverizaba un líquido preparado mediante la dispersión de Compuesto A (72 g) en solución de hidroxipropilcelulosa (156 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.592 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de fármaco principales.

Por otro lado, se mezclaron uniformemente ácido fumárico (120 g), D-manitol (4.216 g) y celulosa cristalina (540 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei). Se colocó el polvo mezclado resultante en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granuló bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución de hidroxipropilcelulosa (164 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.736 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de ácido fumárico.

A los gránulos de fármaco principales (1.365 g), se añadieron gránulos de ácido fumárico (4.095 g), croscarmelosa sódica (331,5 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (58,5 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,3 mg de Compuesto A, 70,5 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 0,9 mg de estearato de magnesio, 2,196 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,48 mg de macrogol 6000, 0,3 mg de óxido de titanio, 0,012 mg de sesquióxido de hierro y 0,012 de sesquióxido de hierro amarillo por comprimido.

Ejemplo 13

Se colocaron Compuesto A (21 g), D-manitol (4.935 g) y celulosa cristalina (630 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granularon bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución de hidroxipropilcelulosa (189 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.961 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de fármaco principales.

A los gránulos de fármaco principales (5.198 g), se añadieron ácido fumárico (94,5 g), croscarmelosa sódica (296,1 g, Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (81,9 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 90 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,3 mg de Compuesto A, 70,5 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 1,5 mg de ácido fumárico, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 4,7 mg de croscarmelosa sódica, 1,3 mg de estearato de magnesio, 2,196 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,48 mg de macrogol 6000, 0,3 mg de óxido de titanio, 0,012 mg de sesquióxido de hierro y 0,012 de sesquióxido de hierro amarillo por comprimido.

Ejemplo 14

Se colocaron Compuesto A (21 g), D-manitol (4.935 g) y celulosa cristalina (630 g, CEOLUS, grado PH101, Asahi Kasei) en un granulador de lecho fluido/secadora, y se granularon bajo fluidificación mientras se pulverizaba una solución de hidroxipropilcelulosa (189 g, grado L, Nippon Soda) en agua purificada (2.961 g) y, tras ello, se secó, obteniéndose gránulos. Se sometieron los gránulos obtenidos a una selección por tamaño usando un molino para polvo (malla de 1,5 mm), obteniéndose gránulos de fármaco principales.

A los gránulos de fármaco principales (5.198 g), se añadieron carboximetilcelulosa (296,1 g, NS-300) y estearato de magnesio (81,9 g, Taihei Chemical Industrial), y se mezclaron para obtenerse gránulos para la formación de comprimidos. Se comprimieron los gránulos obtenidos con una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de forma redonda y un troquel con un diámetro de 6,0 mm, obteniéndose comprimidos sencillos de 88,5 mg. Se colocaron los comprimidos sencillos obtenidos en una máquina de recubrimiento con película y se pulverizaron con un líquido en el que se disolvieron o dispersaron óxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical), sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5, grado RW, Shin-Etsu Chemical), obteniéndose de este modo comprimidos con película que contenían 0,3 mg de Compuesto A, 70,5 mg de D-manitol, 9 mg de celulosa cristalina, 2,7 mg de hidroxipropilcelulosa, 4,7 mg de carboximetilcelulosa, 1,3 mg de estearato de magnesio, 2,196 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 0,48 mg de macrogol 6000, 0,3 mg de óxido de titanio, 0,012 mg de sesquióxido de hierro y 0,012 de sesquióxido de hierro amarillo por comprimido.

En los ejemplos, el Compuesto A se usó tras pulverizarlo con un SK JET-O-MILL (JOM-0101, Seishin Enterprise). El tamaño de partícula del Compuesto A pulverizado medido con un analizador de difracción de láser para la medición en seco (Mastersizer 2000, Malvern) fue D10: 1,4 µm, D50: 5,6 µm, D90: 12,0 µm.

El tamaño de partícula del ácido fumárico usado en los ejemplos fue D10: 22 µm, D50: 80 µm, D90: 150 µm.

Experimento 1 (volumen específico, distribución del tamaño de partícula)

Para la medición del volumen específico, se pesaron 50 g de gránulos de fármaco principales y 50 g de gránulos de ácido fumárico, y se midió el volumen de los mismos con un cilindro graduado.

Para medir la distribución del tamaño de partícula, se pesaron 50 g de gránulos de fármaco principales y 50 g de gránulos de ácido fumárico y se clasificaron usando un tamiz convencional, y se ponderaron las partículas clasificadas.

Tabla 1
Volumen específico y distribución del tamaño de partícula

Nombre de la muestra	Gránulo de fármaco principal	Gránulo de ácido fumárico
Volumen específico aparente (ml/g)	2,8	3,0
Volumen específico aprovechado (ml/g)	2,3	2,4
Sobre malla 30 (%)	0,0	0,0
Sobre malla 42 (%)	0,6	1,8
Sobre malla 60 (%)	5,1	13,8
Sobre malla 100 (%)	31,9	44,1
Atraviesa malla 100 (%)	62,4	40,2

La Tabla 1 muestra el volumen específico y la distribución del tamaño de partícula de los gránulos de fármaco principales (tamaño seleccionado) y los gránulos de ácido fumárico (tamaño seleccionado) descritos en el Ejemplo 1.

Tabla 2

Volumen específico		Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Gránulo de fármaco principal	Volumen específico aparente (ml/g)	2,4	2,5	2,4
	Volumen específico aprovechado (ml/g)	2,0	2,0	2,0
Gránulo de ácido fumárico	Volumen específico aparente (ml/g)	2,4	2,5	2,5
	Volumen específico aprovechado (ml/g)	2,0	2,0	2,0

Tabla 3

Distribución del tamaño de partícula					
Ejemplo 10	Gránulo de fármaco principal	Gránulo de ácido fumárico	Ejemplo 11	Gránulo de fármaco principal	Gránulo de ácido fumárico
Sobre malla 16 (%)	0,0	0,0	Sobre malla 16 (%)	0,0	0,0
Sobre malla 30 (%)	7,4	8,4	Sobre malla 30 (%)	12,0	6,6
Sobre malla 42 (%)	13,8	14,0	Sobre malla 42 (%)	14,6	14,6
Sobre malla 60 (%)	21,2	20,4	Sobre malla 60 (%)	18,6	23,6
Sobre malla 100 (%)	30,6	29,4	Sobre malla 100 (%)	25,4	28,4
Atraviesa malla 100 (%)	27,0	27,4	Atraviesa malla 100 (%)	27,8	26,8

5

Ejemplo 12	Gránulo de fármaco principal	Gránulo de ácido fumárico
Sobre malla 16 (%)	0,0	0,0
Sobre malla 30 (%)	9,0	10,4
Sobre malla 42 (%)	12,8	13,0
Sobre malla 60 (%)	17,4	21,2
Sobre malla 100 (%)	26,0	27,6
Atraviesa malla 100 (%)	33,6	27,2

Tabla 4

Ejemplo 10	Cantidad basada en el contenido indicado (%)
Sobre malla 30 (%)	109,8
Sobre malla 42 (%)	108,1
Sobre malla 60 (%)	105,6
Sobre malla 100 (%)	101,3
Atraviesa malla 100 (%)	88,8

Ejemplo 11	Cantidad basada en el contenido indicado (%)
Sobre malla 30 (%)	110,0
Sobre malla 42 (%)	107,6
Sobre malla 60 (%)	105,3
Sobre malla 100 (%)	101,4
Atraviesa malla 100 (%)	93,4

Ejemplo 12	Cantidad basada en el contenido indicado (%)
Sobre malla 30 (%)	107,9
Sobre malla 42 (%)	107,4
Sobre malla 60 (%)	105,0
Sobre malla 100 (%)	102,1
Atraviesa malla 100 (%)	94,1

10

Las Tablas 2 y 3 muestran el volumen específico y la distribución del tamaño de partícula de los gránulos de fármaco principales y los gránulos de ácido fumárico descritos en los Ejemplos 10, 11 y 12. La Tabla 4 muestra el contenido de cada tamaño de partícula de los gránulos de fármaco principales descritos en los Ejemplos 10, 11 y 12.

5 Experimento 2 (Ensayo de disolución)

El ensayo de disolución se llevó a cabo de acuerdo con el método de paletas descrito en la farmacopea japonesa, XIV edición, es decir, velocidad de las paletas: 50, 100, 250 rpm, temperatura del fluido de ensayo: 37 °C, fluido de ensayo: el segundo fluido del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea japonesa, XIV Edición. A los 5, 30 y 60 minutos del inicio del ensayo, se recogió una alícuota de 3 ml del fluido de ensayo a través de un filtro fino (F-72, producido por Toyama Sangyo), y se filtró usando un filtro de jeringa (Nihon Pall, Acrodisc LC25, PVDF, tamaño de poro: 0,45 µm). Se desecharon dos mililitros del filtrado inicial, y se midió la concentración del Compuesto A en el filtrado restante por HPLC. La concentración se convirtió en la proporción de liberación.

15 (Condiciones de HPLC)

1) Columna: nombre comercial YMC-Pack Pro C18 (producida por YMC)

Tamaño de partícula del filtro: 5 µm.

Tamaño de la columna: 3,0 mm de diámetro x 50 mm.

20 2) Eluyente: KH₂ PO₄ 20 mM/MeCN = 8/2 (v/v).

3) Longitud de onda: UV 221 nm.

4) Caudal: 0,7 ml/min.

5) Ciclo de Inyección: 8 min.

25 6) Volumen de inyección: 50 µl.

Tabla 5

Proporción de liberación (%) del Ejemplo comparativo 1-1

Velocidad de las paletas	Tiempo (min)		
	5	30	60
50 rpm	39	82	83
100 rpm	45	79	86
250 rpm	55	77	83

Tabla 6

Proporción de liberación (%), Velocidad de las paletas: 50 rpm

Preparación	Tiempo (min)		
	5	30	60
Ejemplo comparativo 1-1	43	82	83
Ejemplo comparativo 1-2	43	99	101

La proporción de liberación del Ejemplo comparativo 1-1, que no contenía ácido fumárico, alcanzó su meseta de aproximadamente el 80 % a los 30-60 minutos del comienzo del ensayo de disolución (Tabla 5). Por otra parte, el Ejemplo comparativo 1-2, que contenía ácido fumárico, mostró una proporción de liberación mejorada y resultó tener un buen perfil de liberación (Tabla 6).

Estos resultados indican que se pueden obtener una liberación acelerada, una proporción de liberación mejorada y un buen perfil de liberación mediante la adición de una cantidad óptima de ácido fumárico a los comprimidos.

40 Experimento 3 (estabilidad de almacenamiento: cantidad de sustancias relacionadas)

En este experimento, se usaron las condiciones de almacenamiento de 40 °C/33 % de humedad relativa, en abierto y período de almacenamiento de 1 mes. La cantidad de las sustancias relacionadas generadas se midió de la siguiente manera. Es decir, se añadieron 5 comprimidos con película a 250 ml de solución de extracción, y se agitó la solución para romper los comprimidos. A continuación, se sometió la solución a ultrasonidos y se filtró a través de un filtro de jeringa (Nihon Pall, Acrodisc LC25, PVDF, tamaño de poro: 0,45 µm). Se desecharon dos mililitros del filtrado inicial, y se midió la concentración de las sustancias relacionadas en el filtrado restante por HPLC. La concentración se convirtió en la proporción de liberación

Eluyente: KH_2PO_4 50 mM (pH 2)/MeCN = 8/2 (v/v).

(Condiciones de HPLC)

- 5 1) Columna: YMC-Pack Pro C18 (producida por YMC)
Tamaño de partícula del filtro: 5 μm .
Tamaño de la columna: 3,0 mm de diámetro x 250 mm.
- 10 2) Eluyente A: KH_2PO_4 50 mM/MeCN = 97,5/2,5 (v/v).
Eluyente B: KH_2PO_4 50 mM/MeCN = 40/60 (v/v).
Gradiente: proporción de eluyente B
0-20 min: 0 %
20-65 min: 0-70 %
65-75 min: 70-100 %
75-90 min: 0 %.
- 15 3) Temperatura de la columna: 40 $^{\circ}\text{C}$
4) Longitud de onda: UV 210 nm.
5) Caudal: 0,5 ml/min.
6) Ciclo de Inyección: 90 min.
7) Volumen de inyección: 50 μl .
- 20

Tabla 7

Cantidad de sustancias relacionadas

	Condiciones de almacenamiento	TRR 0,8 (%)	TRR 0,88 (%)	TRR 0,92 (%)	TRR 1,1 (%)	Sustancias relacionadas totales (%)
Ejemplo comparativo	int.	0,02	0,13	0,03	0,12	0,44
2	40 $^{\circ}\text{C}$ /HR del 33 % 1 M	0,02	0,16	0,04	0,17	0,50
Ejemplo comparativo	int.	0,03	0,12	0,02	0,13	0,45
3	40 $^{\circ}\text{C}$ /HR del 33 % 1 M	0,06	0,21	0,16	0,22	0,77
Ejemplo 1	int.	0,03	0,14	0,04	0,12	0,46
	40 $^{\circ}\text{C}$ /HR del 33 % 1 M	0,03	0,20	0,04	0,15	0,53

25 Como se muestra en la Tabla 7, si se compara el Ejemplo comparativo 2, que no contenía ácido fumárico, con el Ejemplo comparativo 3, que sí contenía ácido fumárico, la cantidad de sustancias relacionadas aumentó del 0,50 % al 0,77 %. Entre los grupos de sustancias relacionadas clasificadas por el tiempo de retención relativo (TRR), el grupo TRR 0,92 aumentó, en particular, del 0,04 % al 0,16 %.

30 Este resultado indica que la estabilidad de almacenamiento empeora al añadir simplemente ácido fumárico.

Sin embargo, el Ejemplo 1, en el que se añadieron por separado Compuesto A y ácido fumárico, fue estable de manera similar al Ejemplo comparativo 2, que no contenía ácido fumárico.

35 Este resultado indica claramente que el deterioro de la estabilidad de almacenamiento se puede suprimir añadiendo por separado ácido fumárico.

Tabla 8

Proporción de liberación (%), Velocidad de las paletas 50 rpm

Preparación	Tiempo (min)		
	5	30	60
Ejemplo comparativo 3	78	97	100
Ejemplo 2	77	100	99
Ejemplo 3	80	96	97
Ejemplo 4	79	99	100
Ejemplo 5	77	99	100

40 El párrafo anterior confirma que se puede suprimir el deterioro de la estabilidad de almacenamiento añadiendo ácido fumárico por separado del Compuesto A. Se llevó a cabo el siguiente experimento para investigar si el perfil de liberación se mejora como se pretende o no.

Como se muestra en la Tabla 8, los comprimidos con diversas dosis en los que el ácido fumárico se añadió por separado alcanzaron satisfactoriamente un buen perfil de liberación equivalente al del Ejemplo comparativo 3, en el que simplemente se añadió ácido fumárico.

- 5 Por lo tanto, se pudo lograr al mismo tiempo la mejora del perfil de liberación y la supresión del deterioro de la estabilidad de almacenamiento añadiendo por separado una cantidad óptima de ácido fumárico.

Experimento 4 (Estabilidad de almacenamiento: ensayo de disolución)

- 10 En el presente experimento, se usaron las condiciones de almacenamiento de 40 °C/HR del 33 % o 40 °C/HR del 75 %, en abierto y período de almacenamiento de 2 meses. El ensayo de disolución se llevó a cabo de la misma manera que en el Experimento 2, a excepción del uso de tampón de fosfato a pH 6,0 como fluido de ensayo.

15

Tabla 9

Proporción de liberación (%) del Ejemplo 1. Velocidad de las paletas: 50 rpm

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (min)		
	5	30	60
int.	95	100	100
40 °C/HR del 33 % 2 M	98	101	100
40 °C/HR del 75 % 2 M	95	98	99

Tabla 10

Proporción de liberación (%) del Ejemplo 5. Velocidad de las paletas: 50 rpm

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (min)		
	5	30	60
int.	97	100	102
40 °C/HR del 33 % 2 M	89	95	98
40 °C/HR del 75 % 2 M	97	98	102

- 20 Las Tablas 9 y 10 muestran la estabilidad de almacenamiento basada en el perfil de liberación. Los Ejemplos 1 y 5 mantuvieron un buen perfil de liberación, incluso después del almacenamiento.

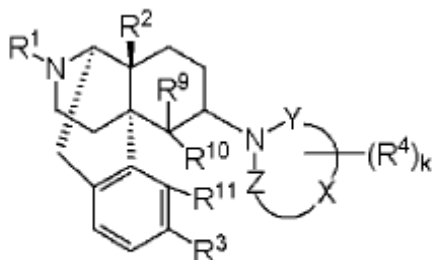
La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa N° 2007-134421, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de producción de comprimidos que contienen un compuesto de morfinano representado por la Fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia ácida, proceso que se **caracteriza por que** el compuesto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se granulan mediante granulación en húmedo junto con uno o varios excipientes antes de añadir la sustancia ácida al mismo, y **por que** la sustancia ácida es una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico y sales de los mismos.

Fórmula (I)



(I)

[en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₆-C₈, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alquenilo C₃-C₇, furanilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5), tienilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5) o piridilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5); R² y R³ son, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₇, aralquilo C₇-C₁₃ o alcaniloxi C₁-C₅; Y y Z representan, de manera independiente, enlace de valencia o -C(=O)-; -X- representa una cadena de carbonos C₂-C₇ (uno o más de los átomos de carbono de la misma está/n opcionalmente reemplazado/s por átomo/s de nitrógeno, oxígeno o azufre, y la cadena de carbonos contiene opcionalmente un enlace insaturado) que forma parte de la estructura de anillo; k es un número entero de 0 a 8; R⁴ es/son uno o varios sustituyentes en el número de k del anillo que contiene nitrógeno, que representa/n, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₇-C₁₃, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, aralquilo C₇-C₁₃, alcoxi C₁-C₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸, o entre los R⁴ en el número de k, dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre representan conjuntamente un átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido, o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono representan conjuntamente un átomo de azufre para formar tiocarbonilo, o cuatro R⁴ unidos al mismo átomo de azufre representan conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los R⁴ en el número de k, dos R⁴ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente un anillo de benceno condensado, anillo de piridina condensado, anillo de naftaleno condensado, anillo de ciclopropano condensado, anillo de ciclobutano condensado, anillo de ciclopentano condensado, anillo de ciclopenteno condensado, anillo de ciclohexano condensado, anillo de ciclohexeno condensado, anillo de cicloheptano condensado o anillo de ciclohepteno condensado, estando cada uno de dichos anillos condensados no sustituido o sustituido con 1 o más R⁵, en los que R⁵ representa/n, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo C₆-C₁₂, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸; R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, hidroxialquilo C₁-C₃, (CH₂)_pOR⁶ o (CH₂)_pCO₂R⁶; R¹⁰ y R¹¹ están unidos para formar -O-, -S- o -CH₂-, o R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅ o alcaniloxi C₁-C₅; p es un número entero de 0 a 5; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₁₃; y R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o aralquilo C₇-C₁₃].

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y la sustancia ácida se granulan por separado mediante granulación en húmedo junto con uno o varios excipientes, respectivamente.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de morfinano es *N*-[(5*R*,6*R*,14*S*)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-il]ftalimida.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sustancia ácida se añade en una cantidad de 0,01 a 500 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de morfinano o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de la sustancia ácida es del 0,001 al 85 % (p/p) basado en el comprimido completo.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de la sustancia ácida es del 0,001 al 85 % (p/p) basado en el comprimido sencillo.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, como sustancia ácida, se usa un polvo fino, del que no menos del 90 % en peso tiene un tamaño de partícula no superior a 355 μm .

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, como sustancia ácida, se usa un polvo fino, del que no menos del 90 % en peso tiene un tamaño de partícula no superior a 250 μm .

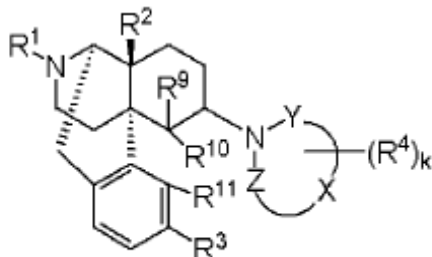
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade un polvo de la sustancia ácida.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade una solución o una suspensión parcialmente disuelta de la sustancia ácida.

11. Un comprimido obtenido mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 1.

12. Un comprimido producido mediante la adición de una sustancia ácida, que es una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico y sales de los mismos, a gránulos que contienen un compuesto de morfina representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, gránulos que se fabrican mediante granulación en húmedo.

Fórmula (I)



(I)

[en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₆-C₈, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alquenilo C₃-C₇, furanilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5), tienilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5) o piridilalquilo (en el que el número de átomos de carbono del resto alquilo es de 1 a 5); R² y R³ son, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₇, aralquiloxi C₇-C₁₃ o alcaniloxi C₁-C₅; Y y Z representan, de manera independiente, enlace de valencia o -C(=O)-; -X- representa una cadena de carbonos C₂-C₇ (uno o más de los átomos de carbono de la misma está/n opcionalmente reemplazado/s por átomo/s de nitrógeno, oxígeno o azufre, y la cadena de carbonos contiene opcionalmente un enlace insaturado) que forma parte de la estructura de anillo; k es un número entero de 0 a 8; R⁴ es/son uno o varios sustituyentes en el número de k del anillo que contiene nitrógeno, que representa/n, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₇-C₁₃, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, aralquiloxi C₇-C₁₃, alcoxi C₁-C₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸, o entre los R⁴ en el número de k, dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre representan conjuntamente un átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido, o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono representan conjuntamente un átomo de azufre para formar tiocarbonilo, o cuatro R⁴ unidos al mismo átomo de azufre representan conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los R⁴ en el número de k, dos R⁴ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente un anillo de benceno condensado, anillo de piridina condensado, anillo de naftaleno condensado, anillo de ciclopropano condensado, anillo de ciclobutano condensado, anillo de ciclopentano condensado, anillo de ciclopenteno condensado, anillo de ciclohexano condensado, anillo de ciclohexeno condensado, anillo de cicloheptano condensado o anillo de ciclohepteno condensado, estando cada uno de dichos anillos condensados no sustituido o sustituido con 1 o más R⁵, en los que R⁵ representa/n, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo C₆-C₁₂, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ o (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸; R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, hidroxialquilo C₁-C₃, (CH₂)_pOR⁶ o (CH₂)_pCO₂R⁶; R¹⁰ y R¹¹ están unidos para formar -O-, -S- o -CH₂-, o R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅ o alcaniloxi C₁-C₅; p es un número entero de 0 a 5; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₁₃; y R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o aralquilo C₇-C₁₃].