

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 220**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 473/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2004 E 04773618 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 1676578**

54 Título: **Método de estabilización de un compuesto de diarilvinileno**

30 Prioridad:

29.09.2003 JP 2003336944

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

20.04.2015

73 Titular/es:

KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP

72 Inventor/es:

UCHIDA, AKIHIRO;
ISHIKAWA, YASUHIRO;
UENO, YASUHIKO;
KAJI, KIICHIRO;
AIMOTO, MASAHARU y
KANEKO, NAOKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 534 220 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 estabilización de un compuesto de diarilvinileno5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método como se define en las reivindicaciones adjuntas para la supresión de la dimerización de un compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica anterior

Se ha sabido que, debido a sus características estructurales, en un compuesto de diarilvinileno, que es un compuesto en donde dos anillos aromáticos están unidos a través de vinileno, tal como un compuesto representado por la fórmula (I) descrito más abajo [en adelante, referido como Compuesto (I)], por ejemplo, el radical vinileno (un doble enlace carbono-carbono; olefina conjugada) se isomeriza (isomerización de un isómero Z a un isómero E, o de un isómero E a un isómero Z), o dos moléculas del mismo se unen intermolecularmente en el radical vinileno para formar un dímero (dimerización). Se ha sabido además que, por ejemplo, un derivado de xantina que tiene una estructura de estirilo en su estructura representada por la fórmula (IA) descrita más abajo [en adelante, referido como Compuesto (IA)], más específicamente, (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (en adelante, referido como Compuesto 1) es inestable particularmente bajo la irradiación de luz y se isomeriza fácilmente en el radical vinileno de la estructura de estirilo, y que es particularmente inestable a la luz en estado de disolución [Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 7, págs. 2349-2352 (1997)]. Por otro lado, se ha sabido que el Compuesto (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra actividad antagonista del receptor de adenosina A2 y es, por tanto, útil para el tratamiento de diversas enfermedades inducidas por la hiperactividad de los receptores de adenosina A2 tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la depresión o similares (p. ej., EP0590919).

Adicionalmente, por ejemplo, se conocen comprimidos que contienen lactosa, almidón de patata, hidroxipropilcelulosa y el Compuesto 1, y similares (Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 211856/94).

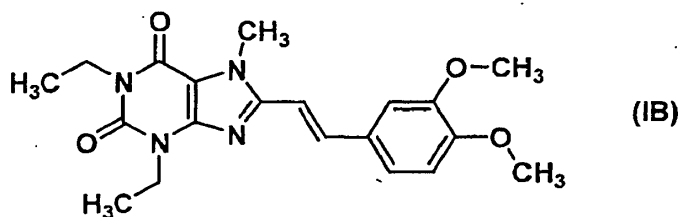
Como se mencionó anteriormente, las formulaciones sólidas que contienen el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen una composición general, tienen los problemas de un aumento en impurezas causadas por (a) isomerización, (b) dimerización o similares en el radical vinileno debido a las características estructurales del compuesto. Por lo tanto, se requiere el mayor cuidado para su manejo en los procedimientos de preparación de formulaciones, en la preparación de medicamentos en hospitales y farmacias, en el almacenamiento de formulaciones, y similares. Las formulaciones sólidas que contienen el Compuesto (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen tal composición general como se describe en la Solicitud de Patente Japonesa No Examinada Núm. 211856/94, tienen los problemas de que (c) la dureza es insuficiente, (d) el tiempo de disgregación es largo, (e) es probable que se retrase la disolución, y similares, además de los problemas anteriores.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar, por ejemplo, un método para la estabilización mediante la supresión de la dimerización de un compuesto de diarilvinileno de fórmula (IB) como se define en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la farmacéuticamente aceptable sal del mismo (en particular, un método de supresión de la dimerización en el radical vinileno del compuesto de diarilvinileno).

La presente invención se refiere a los siguientes apartados (1) a (10).

1. Un método para suprimir la dimerización de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona representada por fórmula (IB)



o una sal farmacéuticamente aceptable en una formulación sólida que contiene el compuesto de

fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la se
encuentran de óxido de hierro en la formulación sólida.

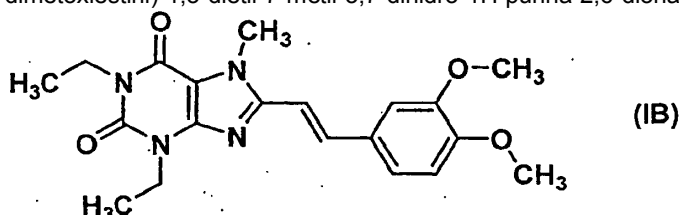
2. El método para la estabilización de acuerdo con el apartado 1 anterior, en donde la
formulación sólida está en una forma en la que un núcleo que contiene el compuesto de fórmula
(IB) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubre con una capa de revestimiento y
el óxido de hierro se encuentra en la capa de revestimiento.

3. El método de acuerdo con el apartado 2 anterior, en donde una sustancia inorgánica
seleccionada del grupo que consiste en óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, talco,
silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de magnesio, sulfato de calcio,
sulfato de aluminio y sulfato de bario se encuentra adicionalmente en la capa de revestimiento.

4. El método de acuerdo con los apartados 2 ó 3 anteriores, en donde la cantidad del óxido de
hierro en la capa de revestimiento es 0,01 a 70 partes en peso de óxido de hierro por 100 partes
en peso de la capa de revestimiento.

5. El método de acuerdo con cualquiera de los apartados 1 a 4 anteriores, en donde la cantidad
del óxido de hierro en la formulación sólida es de 0,001 a 10,000 partes en peso de óxido de
hierro por 100 partes en peso del compuesto de fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

6. El uso de óxido de hierro como un agente para la supresión de la dimerización de (E)-8-(3,4-
dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona representada por la fórmula (IB).



o una sal farmacéuticamente aceptable en una formulación sólida.

7. El uso de acuerdo con el apartado 6 anterior, en donde la formulación sólida está en una
forma en la que un núcleo que contiene el compuesto de fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente
aceptable del mismo se recubre con una capa de revestimiento y el óxido de hierro se encuentra
en el capa de revestimiento.

8. El uso de acuerdo con el apartado 7 anterior, en donde una sustancia inorgánica seleccionada
del grupo que consiste en óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, talco, silicato de
magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de
aluminio y sulfato de bario se encuentra además en la capa de revestimiento.

9. El uso de acuerdo con el apartado 7 u 8 anterior, en donde la cantidad del óxido de hierro en
la capa de revestimiento es de 0,01 a 70 partes en peso del óxido de hierro por 100 partes en
peso de la capa de revestimiento.

10. El uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 6 a 9 anteriores, en donde la cantidad
del óxido de hierro en la formulación sólida es de 0,001 a 10,000 partes en peso del óxido de
hierro por 100 partes en peso del compuesto de fórmula (IB) o su sal farmacéuticamente
aceptable.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de diarilvinileno incluyen sales
de adición de ácido, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de
adición de aminoácidos y similares farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de
diarilvinileno incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como un hidrocloreto, un sulfato y un fosfato, y
sales de ácidos orgánicos tales como un acetato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un citrato y un
metanosulfonato; los ejemplos de la sal de metal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de metales
alcalinos tales como una sal de sodio y una sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como
una sal de magnesio y una sal de calcio, una sal de aluminio, una sal de zinc, y similares; las sales de
amonio farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, tetrametilamonio y similares; los ejemplos de la
sal de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptable incluyen sales de adición con morfolina,
piperidina o similares; y los ejemplos de la sal de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptable
incluyen sales de adición con lisina, glicina, fenilalanina o similares.

El compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo utilizados para la
formulación sólida, que contiene el compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable
estabilizado por la presente invención es un sólido tal como un polvo, cristales o una masa. Por ejemplo,
el compuesto (IB) se puede obtener por medio de métodos conocidos [p. ej., British Journal of Cancer,
vol. 72, págs.1219-1223 (1995); Anticancer Research, vol. 17, págs. 393-400 (1997); Current Opinion in
Therapeutic Patents, vol. 9, págs. 701-709 (1999); documento WO 03/043961; documento WO
03/042187; documento WO 03/037333; documento WO 03/000634; documento WO 02/24666; documento
WO 02/00632; documento WO 01/70674; documento EP 00937722; documento WO 99/18068;

documento EP 00846689; Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 268125/97; documento US 05656655; documento WO 96/39391; Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 291127/96; documento GB 02297750; documento WO 96/04256; documento WO 96/04257; documento EP 00680953; documento WO 94/25462; documento WO 94/20455; documento EP 00607607; documento US 05198452; documento WO 92/18481; documento EP 00503453; documento EP 00492249; documento EP 00466125; documento WO 90/16051; documento EP 00484587; documento US 05028615 y documento US 04920130] o métodos modificados de los mismos.

Más específicamente, en el caso del compuesto (IB), los ejemplos incluyen el compuesto cristalino (IB) que tiene una cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre ellos, es preferible el compuesto A cristalino (IB) que tiene una cristalinidad de 30% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y es más preferible el compuesto cristalino (IB) que tiene una cristalinidad de 40% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cristalinidad del compuesto (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo significa la cantidad relativa de "el Compuesto cristalino (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" en el "Compuesto (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", y se puede calcular a partir de la siguiente fórmula.

$$\text{Cristalinidad (\%)} = \frac{\text{Cantidad del "Compuesto cristalino (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo"}}{\text{Cantidad del "Compuesto (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo"}} \times 100$$

La cantidad de "compuesto (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" significa la cantidad total de "el Compuesto cristalino (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" y "un compuesto amorfo (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo". La cristalinidad se puede calcular midiendo la intensidad integral del pico de difracción en un ángulo específico de difracción 2θ , por ejemplo por medio de un difractor de rayos X de polvo (por ejemplo, JDX8030; fabricado por JEOL Ltd.), que es la cristalinidad que se puede determinar como la razón de la intensidad integral del pico de difracción de una muestra medida con respecto a la intensidad integral del pico de difracción de una muestra patrón. La proporción del "Compuesto cristalino (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" en la muestra patrón es de 100% (cristalinidad de 100%). Se pueden obtener por medio de los métodos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa No Examinada Núm. 211856/94, el documento EP 0 590 919, la Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada. Núm. 040652/97 o similares, o métodos modificados de los mismos.

Además, entre el compuesto cristalino (IB) que tiene la cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferible el compuesto que tiene un tamaño medio de partícula de 50 μm o menos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, es más preferible el compuesto cristalino (IB) que tiene un tamaño medio de partícula de 0,5 a 20 micras y la cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A este respecto, el tamaño medio de partícula se puede medir, mediante el uso de, por ejemplo, un analizador de la distribución del tamaño de partícula por difracción/dispersión láser (p. ej., MASTERSIZER 2000 Ver. 2,00 J; fabricado por MALVERN Instruments) o un analizador de imágenes (por ejemplo, LUZEX[®] AP; fabricado por NIRECO Co.), etc., y se puede calcular a partir de la media de la distribución del tamaño de partícula. Se pueden preparar mediante pulverización y/o tamizado del compuesto cristalino (IB) que tienen la cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se obtiene por medio de los métodos descritos en Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 211856/94, el documento EP 0 590 919, la Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 040652/97 o similares, o un método modificados de los mismos. La pulverización y el tamizado se pueden llevar a cabo apropiadamente combinados varias veces. La pulverización se puede llevar a cabo mediante un pulverizador utilizado generalmente, tal como un mortero, Mechanomill[®] (Fabricado por Okada Seiko Co., Ltd.), y un molino de chorro. En la pulverización, las condiciones de pulverización, tales como la velocidad de rotación del pulverizador; la velocidad de alimentación del compuesto cristalino (IB) que tiene una cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el tiempo requerido para la pulverización; y similares, son controladas adecuadamente para obtener el compuesto cristalino (IB) que tiene un tamaño medio de partícula deseado y/o una cristalinidad deseada, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre ellos, es preferible la pulverización por el molino de chorro, y se puede pulverizar el compuesto cristalino (IB) que tiene una cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, alimentando el compuesto A cristalino (IB) que tiene una cristalinidad de 20% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una velocidad de 10 a 1.000 g/min y bajo presión de 0,01 a 1,0 MPa.

La cantidad del compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es estabilizado por la presente invención, en la formulación sólida no está particularmente limitada. La proporción de compuesto (IB) en la formulación sólida es preferiblemente de 1 a 50%, más preferiblemente de 2 a 30%, aún más preferiblemente de 5 a 20% del peso total de la formulación sólida.

5 (i) La forma de dosificación de la formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es estabilizado por medio de la presente invención, no está particularmente limitada. Los ejemplos de la misma incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y similares. Entre ellos, son preferibles los comprimidos. Específicamente, en dicha formulación sólida, es preferible una formulación sólida que tiene una forma en la que un núcleo que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubre con una capa de revestimiento. Entre ellas, es más preferible una formulación sólida en la que existe o se encuentran una sustancia inorgánica y/o un colorante en la capa de revestimiento.

10 Además, la formulación sólida puede contener aditivos, que se utilizan generalmente en formulaciones sólidas, tal como un vehículo, un aglutinante, un disgregante y similares. En la formulación sólida que tiene la forma en la que el núcleo se recubre con una capa de revestimiento, es preferible una formulación sólida en la que el núcleo contiene un vehículo, un aglutinante, un disgregante y similares.

15 (i-a) El vehículo no está particularmente limitado, con tal de que se utilice generalmente en formulaciones sólidas. Los ejemplos del vehículo incluyen un azúcar, almidón, citrato de calcio, monohidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina, almidón de maíz y aluminometasilicato de magnesio y similares, que se pueden utilizar solos o combinando dos o más. Entre ellos, es preferible que la celulosa microcristalina se use sola o la celulosa microcristalina se utilice en combinada con uno o más de otros vehículos. Ejemplos de uno o más de otros vehículos incluyen los ejemplos del vehículo descrito anteriormente, excepto la celulosa microcristalina.

25 Cuando se utiliza celulosa microcristalina combinada con uno o más de otros vehículos, es preferible una combinación de celulosa microcristalina y almidón o un azúcar, y específicamente, es más preferible una combinación de celulosa microcristalina y un azúcar.

30 Los ejemplos del azúcar incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, ciclodextrina, D-manitol, xilitol, eritritol, sorbitol, maltitol y similares. Entre ellos, es preferible la lactosa, la sacarosa, la glucosa, la ciclodextrina o el D-manitol, y es más preferible la lactosa.

La celulosa microcristalina no está particularmente limitada, con tal de que se utilice generalmente en las formulaciones sólidas. Los ejemplos de la celulosa microcristalina incluyen celulosa microcristalina o celulosa en polvo, que está disponible comercialmente.

35 El contenido de vehículo de la formulación sólida no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 0,5 a 99,5%, más preferiblemente 1 a 95%, aún más preferiblemente de 10 a 90%, lo más preferiblemente 20 a 85% del peso total de la formulación sólida.

40 Cuando se utiliza celulosa microcristalina combinada con uno o más de otros vehículos, la razón de combinación de estos es preferiblemente de 1 a 9 partes en peso, más preferiblemente 1 a 5 partes en peso, aún más preferiblemente de 1,5 a 3 partes en peso de uno o más de otros vehículos, tales como almidón o un azúcar, por 1,0 parte en peso de celulosa microcristalina; y el contenido de celulosa microcristalina no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 75%, más preferiblemente de 5 a 50% o, aún más preferiblemente, de 10 a 30% en el peso total de la formulación sólida.

45 (i-b) El aglutinante no está particularmente limitado, con tal de que se utiliza generalmente en las formulaciones sólidas. Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico), α -almidón y similares. Entre ellos, son preferibles HPC, HPMC, PVP o poli(alcohol vinílico), y, específicamente, es más preferible el poli(alcohol vinílico). Además, en cuanto al poli(alcohol vinílico), se prefiere el poli(alcohol vinílico) con un grado de polimerización de 250 a 5.000. Particularmente, es más preferible el poli(alcohol vinílico) con un grado de polimerización de 500 a 5.000.

50 El contenido de aglutinante de la formulación sólida no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 0,1 a 10%, más preferiblemente de 0,5 a 7%, aún más preferiblemente 1 a 5% del peso total de la formulación sólida.

55 (i-c) El disgregante no está particularmente limitado, con tal de que se utiliza generalmente en las formulaciones sólidas. Los ejemplos del disgregante incluyen alginato de sodio, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, crospovidona, croscarmelosa de calcio y similares. Entre ellos, es preferible la hidroxipropilcelulosa poco sustituida, la crospovidona, la croscarmelosa sódica o el almidón de sodio, y, específicamente, es más preferible glicolato crospovidona.

60 El contenido de disgregante de la formulación sólida no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 0,5 a 20%, más preferiblemente 1 a 15%, aún más preferiblemente de 3 a 10% del peso total de la formulación sólida.

(i-d) Además, la formulación sólida y el núcleo y la capa de revestimiento en la formulación sólida que tiene la forma en la que el núcleo se recubre con la capa de revestimiento pueden contener cada uno otros aditivos, que se utilizan generalmente en formulaciones sólidas, tales como un lubricante, un tensioactivo y un plastificante.

5

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado y similares. Los ejemplos del tensioactivo incluyen fosfolípidos, ésteres de ácidos grasos de glicerol (por ejemplo, triacetina y similares), ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, alquil éter polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa y similares. Los ejemplos del plastificante incluyen triacetina, aceites vegetales, polietilenglicol y similares.

10

Los ejemplos de la forma de revestimiento incluyen revestimiento de azúcar y revestimiento de película. Entre ellos, es preferible el revestimiento de película.

15

La capa de revestimiento utilizada para el revestimiento comprende una composición de revestimiento que contiene un agente de revestimiento. El peso de la capa de revestimiento no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 0,1 a 100 partes en peso, más preferiblemente de 0,5 a 50 partes en peso o, aún más preferiblemente de 1 a 30 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo.

20

Los ejemplos del agente de revestimiento son carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, monohidrogenofosfato de calcio, talco, goma arábiga, HPC, HPMC, etilcelulosa, polietilenglicol, polioxietileno [105] polioxipropileno [5] glicol, polioxietileno [160] polioxipropileno [30] glicol, glicol, copolímero de ácido metacrílico, poli(alcohol vinílico), PVP, polímero entérico (p. ej., ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa y carboximetilcelulosa) y similares.

25

Cantidad del agente de revestimiento es preferiblemente de 0,1 a 99 partes en peso, más preferiblemente de 1 a 90 partes en peso y, aún más preferiblemente, de 5 a 85 partes en peso por 100 partes en peso de la capa.

30

(ii) La sustancia inorgánica no está particularmente limitada, con tal de que se utiliza generalmente en las formulaciones sólidas. Los ejemplos de la sustancia inorgánica incluyen óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, talco, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de aluminio, sulfato de bario y similares, que pueden usarse solos o combinando dos o más de estos. Entre ellos, es preferible el óxido de titanio, el óxido de zinc, el talco, el sulfato de bario o una mezcla de los mismos, y, específicamente, es más preferible el óxido de titanio, el talco o el sulfato de bario. Y también, la sustancia inorgánica se puede utilizar adecuadamente combinada con el colorante descrito a continuación, pero cuando la sustancia inorgánica se utiliza sola, es más preferible el óxido de titanio, el talco o una mezcla de talco y sulfato de bario.

35

40

Estas sustancias inorgánicas pueden estar en cualquier forma de cristal y su tamaño de partícula no está particularmente limitado. Específicamente, los ejemplos del óxido de titanio están en una forma cristalina tal como un tipo rutilo y tipo anatasa.

45

La cantidad de la sustancia inorgánica utilizada en el método para la estabilización de la presente invención (es decir, el contenido de sustancia inorgánica de la formulación sólida) no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 0,001 partes en peso a 10000 partes en peso, más preferiblemente de 0,01 a 1000 partes en peso o, aún más preferiblemente, de 0,1 a 500 partes en peso por 100 partes en peso del compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

En la formulación sólida que tiene la forma en la que el núcleo que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable, que se estabiliza por medio de la presente invención, se recubre con una capa de revestimiento, cuando existe la sustancia inorgánica en la capa de revestimiento, su cantidad no está particularmente limitada, pero es preferiblemente de 0,01 a 90 partes en peso, más preferiblemente de 0,05 a 70 partes en peso o, aún más preferiblemente, de 0,1 a 50 partes en peso por 100 partes en peso de la capa de revestimiento.

55

(iii) El colorante no está particularmente limitado, siempre y cuando el óxido de hierro este presente en la formación. Por ejemplo, es preferible un colorante considerando un color amarillo, rojo o negro, y estos se puede usar solos o combinando dos o más. Específicamente, los ejemplos del colorante considerando un color amarillo incluyen óxido férrico amarillo, óxido de hierro amarillo, laca de aluminio colorante alimentario Núm. 4, óxido de hierro rojo y similares; los ejemplos del colorante considerando un color rojo incluyen óxido férrico rojo, rojo alimentario Núm.2, roja alimentario Núm.3, roja alimentario Núm.102 y similares; y los ejemplos del colorante considerando un color negro incluyen óxido de hierro negro, negro de humo, carbón medicinal y similares. Entre los colorantes mencionados anteriormente, es más preferible el óxido de hierro, tal como óxido férrico amarillo, óxido de hierro amarillo, óxido férrico rojo y óxido de hierro negro. Entre ellos, son/es preferible el óxido u óxidos seleccionados del grupo que

60

65

ES 2 534 220 T3

consistente en óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo y óxido de hierro negro, y es aún más preferible el óxido férrico amarillo, el óxido férrico rojo o una combinación de óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo.

5 La cantidad de colorante utilizado en el método para la estabilización de la presente invención (es decir, el contenido de colorante de la formulación sólida) no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 0,001 partes en peso a 10000 partes en peso, más preferiblemente de 0,01 a 1.000 parte en peso o, aún más preferiblemente, de 0,1 a 500 partes en peso por 100 partes en peso del compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En la formulación sólida que tiene la forma en la que el núcleo que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable, que es estabilizada por medio de la presente invención, se recubre con una capa de revestimiento, cuando existe el colorante en la capa de revestimiento, su cantidad no está particularmente limitada, pero es preferiblemente de 0,01 a 70 partes en peso, más preferiblemente de 0,05 a 50 partes en peso o, aún más preferiblemente, de 0,1 a 30 partes en peso por 100 partes en peso de la capa de revestimiento.

15 En el método para la estabilización de la presente invención, cuando tanto la sustancia inorgánica como el colorante se encuentran en la formulación sólida, una combinación de los mismos no está particularmente limitada. Los ejemplos de la combinación incluyen óxido de titanio y óxido de hierro; talco y óxido de hierro; y similares. Entre ellos, es preferible una combinación de óxido de titanio y óxido férrico amarillo; óxido de titanio y óxido férrico rojo; óxido de titanio y óxido de hierro negro; talco y óxido férrico amarillo; talco y óxido férrico rojo; o talco y óxido de hierro negro.

20 Una razón de combinación de los mismos no está particularmente limitada, pero es preferiblemente de 1 a 50 partes en peso, más preferiblemente de 1 a 30 partes en peso, aún más preferiblemente de 5 a 20 partes en peso del colorante, por 1,0 parte en peso de la sustancia inorgánica.

25 Entre la formulación sólida que tiene la forma en la que el núcleo que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable, que es estabilizada por medio de la presente invención, se recubre con una capa de revestimiento, es preferible una formulación sólida en la que se encuentran tanto en sustancia inorgánica como el colorante en la capa de revestimiento.

30 Cuando tanto la sustancia inorgánica como el colorante se encuentran en la capa de revestimiento, la cantidad total de la sustancia inorgánica y el colorante no está particularmente limitada, pero es preferiblemente de 0 o a 90 partes en peso, más preferiblemente de 0,05 a 70 partes en peso o, aún más preferiblemente, de 0,1 a 50 partes en peso por 100 partes en peso de la capa de revestimiento.

35 (iv) El agente para la supresión de la dimerización para su uso en la presente invención puede contener otros aditivos que no están particularmente limitados, y es aceptable cualquier composición dependiendo de su uso, con tal de que contenga óxido de hierro para suprimir la dimerización del compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los ejemplos de una sustancia inorgánica y un colorante que pueden estar contenidos incluyen los mismos que se han mencionados anteriormente en el método de estabilización, respectivamente.

45 Cuando estos se utilizan para la supresión de la dimerización del compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las cantidades y la razón de combinación de la sustancia inorgánica y/o el colorante en la formulación sólida son las mismas que las mencionadas anteriormente en el método de estabilización.

50 El agente para la supresión de la dimerización se puede utilizar, por ejemplo, como un ingrediente de una capa de revestimiento para el revestimiento del núcleo que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre ellos, se utiliza preferiblemente un agente para la supresión de la dimerización, que contiene tanto sustancia inorgánica como el colorante.

55 Cuando se utiliza el agente para la supresión de la dimerización como el ingrediente de una capa de revestimiento, el agente para la supresión de la dimerización puede contener aditivos, que se utilizan generalmente en formulaciones sólidas, tales como un lubricante, un tensioactivo y un plastificante. Los ejemplos del lubricante, el agente tensioactivo y el plastificante incluyen los mismos que se han mencionado anteriormente en el método de estabilización, respectivamente.

60 El método de estabilización mediante la supresión de la dimerización de la presente invención se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio del siguiente método para la producción de una formulación sólida. Es decir, se puede llevar a cabo elaborando el compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en formulaciones en las que existe óxido de hierro.

65

La formulación sólida que contiene un compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estabilizada por medio de la presente invención se prepara por métodos generales que se llevan a cabo en la farmacia de fabricación. El método de fabricación de la formulación sólida no está particularmente limitado, pero se lleva a cabo por medio de los procedimientos de preparación de formulaciones utilizadas generalmente en el campo técnico de los productos farmacéuticos, si fuera necesario, tales como un procedimiento de mezclado, un procedimiento de pulverización, un procedimiento de tamizado, un procedimiento de granulación, un procedimiento de molienda, un procedimiento de formación de comprimidos, un procedimiento de secado, un procedimiento de llenado de cápsulas, un procedimiento de revestimiento y similares, adecuadamente combinados. Por ejemplo, la formulación sólida puede prepararse de acuerdo con el siguiente método de fabricación.

[Método de fabricación de comprimidos]

Los comprimidos se pueden preparar mediante un método utilizado generalmente en el campo técnico de la industria farmacéutica; tal como moldeo por compresión o similares. Los ejemplos del método incluyen un método que consiste en mezclar cada componente como se ha descrito anteriormente en un mezclador o similar, y a continuación formar los comprimidos a partir de la mezcla resultante tal cual, mediante una máquina para prensar comprimidos, para elaborar los comprimidos; un método que consiste en granular cada componente como se ha descrito anteriormente, y a continuación formar los comprimidos a partir de los gránulos resultantes para formar los comprimidos; y similares. La presión para la formación de los comprimidos se puede seleccionar adecuadamente, por ejemplo, dentro de un intervalo de 300 a 3000 kg/cm². El tamaño del comprimido no está particularmente limitado, pero el peso total del comprimido es preferiblemente de 20 a 3000 mg por comprimido y el tamaño de partícula del comprimido es preferiblemente de 5 a 15 mm.

El gránulo se puede preparar, por ejemplo, mediante una granulación húmeda, una granulación en seco o similares. Los ejemplos de la granulación húmeda incluyen la granulación por extrusión (utilizando un aparato de fabricación de gránulos en forma de columna), granulación húmeda de alta cizalladura, granulación en lecho fluidizado o similares. Más específicamente, los ejemplos incluyen un método, que consiste en los procedimientos que comprende:

(1a) mezclar el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y aditivos tales como el disgregante y similares, y (2a) pulverizar una disolución de la sustancia inorgánica y/o el colorante, y aglutinante sobre la mezcla resultante para preparar un gránulo; o

(1b) mezclar el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aditivos tales como el disgregante y similares, y la sustancia inorgánica y/o el colorante, y (2b) pulverizar una disolución de aglutinante sobre la mezcla resultante para preparar un gránulo; y a continuación secar el gránulo resultante; y similares.

Los ejemplos del disolvente utilizado en la pulverización son agua, etanol, alcohol isopropílico y una mezcla de los mismos. Entre ellos, es preferible el agua. Los ejemplos de la granulación seca incluyen un método, que consiste en procedimientos que comprenden (1) la formación de una escama por un compactador de rodillo disponible comercialmente o la formación de un precipitado mediante una máquina de formación de comprimidos y, a continuación, (2) la trituración de la escama o el pélet resultante por medio de un molino de corte o un molino de pantalla disponibles comercialmente para obtener un gránulo; y similares.

Además, de acuerdo con un método general, se prepara un núcleo (un núcleo de comprimido) mediante el uso de cada ingrediente como se describió anteriormente excluyendo la sustancia inorgánica y el colorante de una manera similar a la de los métodos anteriores, y a continuación el núcleo del comprimido resultante es recubierto con una suspensión, en la que la composición de revestimiento que contiene la sustancia inorgánica y/o el colorante se dispersa, para formar la capa de revestimiento sobre la misma y obtener el comprimido. Los ejemplos del disolvente en el que se dispersa la composición de revestimiento incluyen agua, etanol, isopropanol y una mezcla disolvente de los mismos. Entre ellos, es preferible el agua.

El revestimiento puede llevarse a cabo mediante el uso de, por ejemplo, un tipo usado convencionalmente como máquina de revestimiento de tipo bandeja, máquina de revestimiento de tipo de aireación, aparato de revestimiento de lecho fluidificado y aparato de revestimiento de tipo flujo turbulento.

[Método de fabricación de gránulos]

Los gránulos pueden tener cualquier forma, tal como esférica, cilíndrica, forma variable o similares, y el tamaño de partícula de los mismos es preferiblemente un tamaño de partícula deseado que se utiliza generalmente (por ejemplo, con un diámetro de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2,0 mm).

Los gránulos se pueden obtener, por ejemplo, de una manera similar a la de los métodos para preparar el gránulo en el método de fabricación de comprimidos anterior. Además, un gránulo esférico comercialmente disponible puede ser recubierto con el compuesto de diarilvinileno o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo solo, o con el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cada ingrediente tal como se ha descrito anteriormente, en capas, para formar un gránulo.

5 Además, de acuerdo con un método general, se prepara un núcleo (un núcleo de gránulo) mediante el uso de cada ingrediente como se ha descrito anteriormente excluyendo la sustancia inorgánica y el colorante de una manera similar a la de los métodos anteriores, y a continuación, el núcleo de gránulo resultante es recubierto con una suspensión, en la que la composición de revestimiento que contiene la sustancia inorgánica y/o el colorante se dispersa, para formar la capa de revestimiento sobre la misma y obtener los gránulos.

10 El revestimiento se puede llevar a cabo mediante el uso de, por ejemplo, un tipo usado convencionalmente como máquina de revestimiento de tipo bandeja, máquina de revestimiento de tipo aireación, aparato de revestimiento de lecho fluidificado y aparato de revestimiento de tipo de flujo turbulento.

[Procedimiento de fabricación de gránulos finos]

20 Los gránulos finos pueden ser de cualquier tipo con tal que sean gránulos finos generales, y, por ejemplo, son preferibles gránulos finos, en los que la cantidad que pasa a través de un tamiz de Núm. 200 (75 µm) es 10% o menos de la cantidad total.

25 Los gránulos finos se pueden obtener mediante el ajuste de los tamaños de partículas de los mismos en la granulación de una manera similar a la del método de fabricación de gránulos anterior. Además, se prepara un núcleo de gránulo que tiene el tamaño de partícula deseado mediante pulverización y/o tamizado del compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el núcleo de gránulo que se obtiene anteriormente, y a continuación el núcleo de gránulo resultante se recubre, de una manera similar a la de revestimiento de los gránulos anteriores, para formar la capa de revestimiento sobre el mismo y obtener los gránulos finos.

30 [Método de fabricación de cápsulas]

35 Las cápsulas se obtienen cargando los gránulos finos, gránulos, los comprimidos o similares, que se obtienen cada uno, en cápsulas. La propia cubierta de la cápsula también puede ser una cubierta de cápsula que contiene la sustancia inorgánica y/o el colorante.

Los siguientes ejemplos de ensayo ilustran específicamente los efectos de la presente invención.

40 Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de estabilidad de formulaciones sólidas

45 De acuerdo con la directriz (6 noviembre 1996) para "Prueba de Fotoestabilidad de Sustancias de Nuevos Fármacos y Productos" en la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), se llevó a cabo la prueba de estabilidad sobre cada uno de los comprimidos del 1 al 6 (comprimidos que contienen el Compuesto 1 (un isómero E), y sustancias inorgánicas y/o colorantes) obtenidos en el Ejemplo 1 a 6, respectivamente, y el Comprimido A (el núcleo del comprimido que contiene el Compuesto 1 (un isómero E)) obtenido en el Ejemplo Comparativo 1. Los comprimidos se expusieron a luz a 15.000 Lux y durante 80 horas (en una iluminación general de 1.200.000 Lux · hr), respectivamente, utilizando una lámpara de xenón como fuente de luz. Después de la exposición, se midieron las cantidades totales de un isómero del Compuesto 1 [(Z)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona; un isómero Z del Compuesto 1] y un dímero del Compuesto 1 en cada comprimido por medio de muestreo y análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las condiciones del análisis de HPLC son las siguientes. Columna: Inertsil ODS-2 (fabricada por GL Science); 4,6 mm de diámetro interno x 150 mm

50 Temperatura de la columna: 25°C

55 Disolvente de elución: tampón de fosfato de 0,05 mol, pH 6,1/acetronitrilo = 3/2

Velocidad de flujo del disolvente de elución: la velocidad de flujo se ajustó de manera que el tiempo de retención del Compuesto 1 será de aproximadamente 12 minutos (1,2 ml/min).

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 250 nm)

60 Los resultados de la prueba de estabilidad se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Comprimid o 1 *	Comprimid o 2	Comprimid o 3	Comprimid o 4	Comprimid o 5	Comprimid o 6	Comprimid o A
Cantidad producida de isómero Z del Compuest o 1 (%)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,06
Cantidad producida de dímero (%)	0,87	0,09	0,1	nd	nd	nd	1,35
(Nd: no detectada) * Formulación de referencia							

5 La Tabla 1 de la Formulación de Referencia muestra que la formación del isómero Z del Compuesto 1 debido a la isomerización se suprimió completamente en los Comprimidos 1 a 6 que contienen óxido de titanio y/u óxido de hierro. Además, la Tabla 1 muestra que la formación de un dímero del Compuesto 1 debido a la isomerización fue suprimida de manera más eficiente en los Comprimidos 2 a 6 que contienen óxido de hierro. Además, tanto la formación del isómero Z del compuesto 1 como la formación del dímero estaban completamente suprimidas en los Comprimidos 4 a 6 que contiene tanto óxido de titanio como óxido de hierro.

10 Como se describió anteriormente, al permitir que el óxido de hierro, opcionalmente junto con una sustancia inorgánica adicional y/o un colorante exista en una formulación sólida que contiene un compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden suprimir de manera significativa tanto la isomerización como la dimerización del compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación sólida, y por lo tanto la formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede conferir alta estabilidad en el almacenamiento de la misma. En resumen, se considera que una formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se estabiliza de acuerdo con el método para la estabilización de la presente invención, se puede conservar de una manera estable tal cual o como una forma de envase sencillo como un envase común en botellas de vidrio transparentes o en botellas de plástico, un envase de bandas (paquete SP) utilizando un polietileno-celofán laminado o similar, un envase en blíster utilizando un material de envasado de cloruro de vinilo o similares.

25 La dureza, propiedad de disgregación y propiedades de disolución excelentes de la formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es estabilizada por la presente invención, se pueden confirmar mediante los siguientes ensayos.

30 Ejemplo de Ensayo 2: Medición de la dureza de los comprimidos

La dureza de cada uno del Comprimido 1 obtenido en el Ejemplo 1 y el Comprimido A obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 se mide por medio de un medidor de dureza del comprimido (PTB-311, fabricado por Pharmatest).

35 Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de disgregación

40 De acuerdo con el método descrito en el Ensayo de disgregación de la Farmacopea Japonesa, Decimocuarta edición, Parte I, el tiempo requerido para la disgregación de cada uno del Comprimido 1 obtenido en el Ejemplo 1 y el Comprimido A obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 se mide utilizando agua destilada como una líquido de ensayo.

Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo de disolución

45 De acuerdo con el método 2 (método del charco) descrito en la prueba de disolución de la Farmacopea Japonesa, Decimocuarta Edición, Parte I, cada uno del Comprimido 1 obtenido en el Ejemplo 1 y del Comprimido A obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 se aplica al ensayo de disolución. Los ensayos se llevaron a cabo utilizando 900 ml de una solución acuosa de Tween 80 al 2,0% en peso (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) como medio de disolución, y el charco se hace girar a 50 rotaciones por minuto. Puesto que el ensayo de disolución comenzó, la cantidad de Compuesto 1 disuelto de cada comprimido se mide mediante el muestreo del medio de disolución con el paso del tiempo y el análisis mediante HPLC. Las condiciones para el análisis HPLC fueron las mismas condiciones que las mostradas

en el Ejemplo de Ensayo 1.

La presente invención se describe con más detalle en los siguientes Ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no limitan la presente invención.

5

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ejemplo 1: Comprimido 1 (formulación de referencia)

10

Una composición de revestimiento, que se preparó de acuerdo con una receta descrita en la Tabla 2 de más abajo, se dispersó en agua destilada para preparar una disolución de revestimiento que tenía un contenido de sólidos de 15% en peso. Los núcleos de comprimidos (1.000,0 g) obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 se recubrieron con una capa de revestimiento, en donde la capa de revestimiento consiste en 5 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo de comprimido en un estado seco, mediante Hi-Coater (Freund Corporation, HCT-30) para obtener los comprimidos deseados.

15

Ejemplo 2: Comprimido 2

20

De una manera similar a la descrita en la Tabla 2, los núcleos de comprimido obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 se recubrieron usando una composición de revestimiento, que se preparó de acuerdo con una receta descrita en la Tabla 2 de más abajo, para obtener los comprimidos deseados.

Ejemplo 3: Comprimido 3

25

De una manera similar a la descrita en la Tabla 2, los núcleos de comprimido obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 se recubrieron usando una composición de revestimiento, que se preparó de acuerdo con una receta descrita en la Tabla 2 de más abajo, para obtener los comprimidos deseados.

Ejemplo 4: Comprimido 4

30

De una manera similar a la descrita en la Tabla 2, los núcleos de comprimido obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 se recubrieron usando una composición de revestimiento, que se preparó de acuerdo con una receta descrita en la Tabla 2 de más abajo, para obtener los comprimidos deseados.

35

Ejemplo 5: Comprimido 5

40

De una manera similar a la descrita en la Tabla 2, los núcleos de comprimido obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 se recubrieron usando una composición de revestimiento, que se preparó de acuerdo con una receta descrita en la Tabla 2 de más abajo, para obtener los comprimidos deseados.

Ejemplo 6: Comprimido 6

45

De una manera similar a la descrita en la Tabla 2, los núcleos de comprimido obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 se recubrieron usando una composición de revestimiento, que se preparó de acuerdo con una receta descrita en la Tabla 2 de más abajo, para obtener los comprimidos deseados.

Ejemplo comparativo 1: Comprimido A (núcleos de comprimido)

50

De acuerdo con la prescripción descrita en la Tabla 2, se prepararon núcleos de comprimido como sigue. Es decir, utilizando un granulador de lecho fluido con sistema de pulverización de la disolución (Gratt WSG-15, fabricado por Powrex), el Compuesto 1 (1153,8 g) obtenido de una manera similar a la de la Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 040652/97, Lactosa (8850,0 g, Parmatose, 200M Lactose, fabricada por DMV), celulosa microcristalina (3796,2 g, Avicel PH301, fabricada por Asahi Kasei) y crospovidona (750,0 g, PVPP, XL-10, fabricada por ISP) se mezclaron y a continuación se pulverizó una disolución acuosa (3750,0 g) de poli(alcohol vinílico) (EG-05, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) al 8,0% en peso sobre la mezcla resultante para preparar un gránulo. Después del secado, el gránulo resultante se molió por medio de una máquina pulverizadora (Fiole Tipo F-0 fabricada por Tokujyu Industry Co., Ltd.) para preparar un gránulo triturado. El gránulo resultante molido (6930,0 g) y estearato de magnesio (70,0 g, HYQUAL[®] fabricado por Mallinckrodt Inc.) se mezclaron mediante un mezclador de tipo (mezclador en V V-10 fabricado por Tokujyu Industry Co., Ltd.) para preparar un gránulo para la formación de comprimidos. El gránulo resultante para comprimidos se comprimió por medio de una máquina de comprimidos (Correct 12 fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd. 5) para obtener el Comprimido 1 (peso del comprimido: 130 mg; forma de comprimido: forma redonda (7,0 mm de diámetro)).

65

Tabla 2

	Ej. 1*	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. Comp.1
(Núcleo de Comprimido)							
Compuesto 1	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Lactosa	76,7	76,7	76,7	76,7	76,7	76,7	76,7
Celulosa microcristalina	32,9	32,9	32,9	32,9	32,9	32,9	32,9
Crospovidona	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Poli(alcohol vinílico)	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
Estearato de magnesio	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
(Composición de revestimiento)							
HPMC 2910	2,78	3,51	3,51	2,60	2,60	2,60	
Lactosa	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43	
Macrogol 4000	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	
Triacetina	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	
Óxido de titanio	1,38			1,38	1,38	1,38	
		0,47	0,47				
Óxido férrico amarillo		0,18		0,18		0,082	
Óxido férrico rojo			0,18		0,18	0,098	
Cantidad Total	136,5	136,5	136,5	136,5	136,5	136,5	130,0
formulación de referencia							

Aplicabilidad Industrial

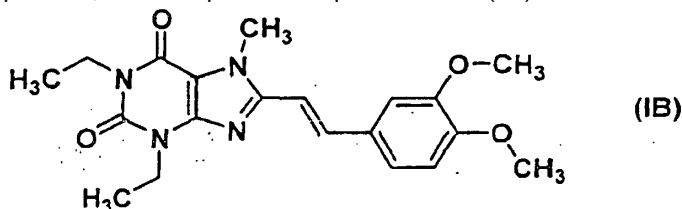
5

La presente invención proporciona un método de estabilización a través de la supresión de la dimerización de un compuesto de diarilvinileno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación sólida que contiene el compuesto de diarilvinileno o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en particular un método de supresión de la dimerización en el radical vinileno del compuesto de diarilvinileno).

10

REIVINDICACIONES

1. Un método para suprimir la dimerización de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona representada por la fórmula (IB)



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una formulación sólida que contiene el compuesto de fórmula (IB) o su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende la existencia de óxido de hierro en la formulación sólida.

10

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación sólida está en una forma en la que un núcleo que contiene el compuesto de fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se recubre con una capa de revestimiento y el óxido de hierro se encuentra en la capa de revestimiento.

15

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde una sustancia inorgánica seleccionada del grupo que consiste en óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, talco, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de aluminio y sulfato de bario se encuentra adicionalmente en la capa de revestimiento.

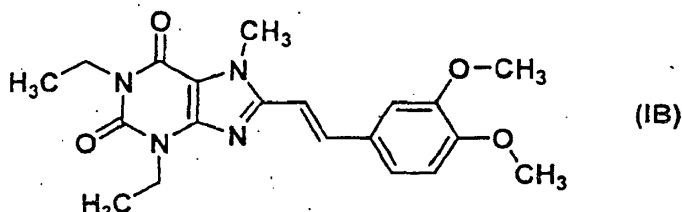
20

4. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde la cantidad del óxido de hierro en la capa de revestimiento es 0,01 a 70 partes en peso del óxido de hierro por 100 partes en peso de la capa de revestimiento.

25

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad del óxido de hierro en la formulación sólida es de 0,001 a 10,000 partes en peso del óxido de hierro por 100 partes en peso del compuesto de fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El uso de óxido de hierro como un agente para la supresión de la dimerización de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona representada por la fórmula (IB)



30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una formulación sólida.

35

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la formulación sólida está en una forma en la que el núcleo que contiene el compuesto de fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubre con una capa de revestimiento y el óxido de hierro se encuentra en la capa de revestimiento.

40

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde una sustancia inorgánica seleccionada del grupo que consiste en óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, talco, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de aluminio y sulfato de bario se encuentra adicionalmente en la capa de revestimiento.

45

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la cantidad del óxido de hierro en la capa de revestimiento es 0,01 a 70 partes en peso del óxido de hierro por 100 partes en peso de la capa de revestimiento.

10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde la cantidad del óxido de hierro en la formulación sólida es de 0,001 a 10,000 partes en peso del óxido de hierro por 100 partes en peso del compuesto de fórmula (IB) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.