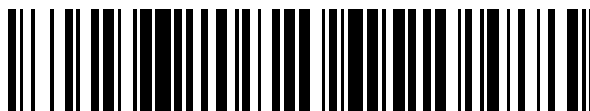


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 560**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2003** **E 03780719 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 1574215**

54 Título: **Fármaco sólido para uso oral**

30 Prioridad:

**16.12.2002 JP 2002364238**

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

**01.09.2015**

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
19-48, Yoshino Matsumoto-City  
Nagano-Pref. 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**NAGANUMA, TSUYOSHI y  
MURAMATSU, MITSUO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 544 560 T3**

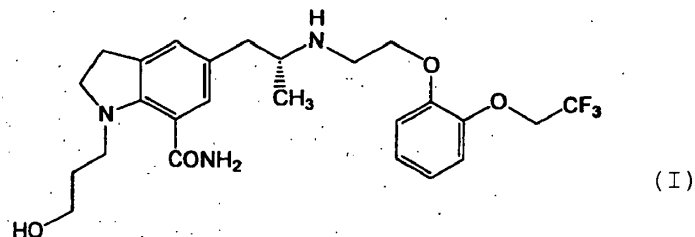
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

## Fármaco sólido para uso oral

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una cápsula para el tratamiento de la disuria. Más concretamente, la presente invención se refiere a una cápsula para el tratamiento de la disuria, que comprende: (1) un gránulo preparado mediante granulación en húmedo de una mezcla de a) como ingrediente activo, un compuesto de indolina que tiene una actividad bloqueadora de adrenoceptores  $\alpha_1$  (de aquí en adelante denominados "AR- $\alpha_1$ ") y representado por la fórmula (I) (de aquí en adelante denominado "KMD-3213");



y b) D-manitol como carga; y c) almidón parcialmente pregelatinizado como disgregante y (2) como componente añadido después de dicha granulación d) estearato de magnesio al 0,5-2,0%, y e) laurilsulfato de sodio, en donde la razón del laurilsulfato de sodio con respecto al estearato de magnesio es de 1:10 a 20:10 y en donde el tiempo de disolución hasta 85% no es más de 15 minutos en un ensayo de disolución de acuerdo con el método 2 (método de paletas) de la Farmacopea Japonesa en condiciones de uso de agua como medio de ensayo y una velocidad de paleta de 50 rpm.

Cuando las cápsulas para el tratamiento de la disuria de la presente invención se someten a ensayo para determinar sus propiedades de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, método 2 (método de paletas) de la Farmacopea Japonesa en condiciones de uso de agua como medio de ensayo y una velocidad de las paletas de 50 rpm, el tiempo de disolución hasta 85% (de aquí en adelante, "T85%") de dichas cápsulas no es más de 15 minutos.

## Técnica anterior

Se sabe que KMD-3213, que está contenido como ingrediente activo en una cápsula para el tratamiento de la disuria de la presente invención, tiene actividades supresoras selectivas sobre la contracción de la musculatura lisa de la uretra y es un compuesto extremadamente útil como medicamento para el tratamiento de la disuria sin causar actividades hipotensivas fuertes o hipotensión ortostática.

En cuanto a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, KMD-3213, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se han conocido hasta ahora las siguientes bibliografías.

En la bibliografía de patentes 1, que describe compuestos de indolina incluyendo KMD-3213, se ilustran varias formas de dosificación como una formulación sólida oral. También se informa en la misma como descripción general que tales formas de dosificación se pueden preparar mediante la formulación de compuestos de indolina de acuerdo con procedimientos de formulación convencionales. Sin embargo, la bibliografía de patentes 1 no ha descrito una formulación específica que comprende, como ingrediente activo, KMD-3213.

En la literatura de patente 2, que describe un medicamento que comprende, como ingrediente activo, un agente bloqueador de AR- $\alpha_1$  que incluye KMD-3213 para el tratamiento de trastornos del tracto urinario inferior, varias formas de dosificación se ilustran como una formulación sólida oral. También se informa de que tales formas de dosificación se pueden preparar utilizando aditivos farmacéuticos habituales de acuerdo con procedimientos de formulación convencionales. Sin embargo, la bibliografía de patentes 2 no ha descrito una composición farmacéutica específica que comprende, como ingrediente activo, KMD-3213.

KMD-3213 es relativamente inestable frente a la exposición a la luz. La mezcla de algún tipo de aditivos farmacéuticos con KMD-3213 da como resultado incompatibilidad y rinde productos de degradación. Por ejemplo, la compatibilidad entre KMD-3213 y la lactosa, que se utiliza más popularmente como una carga, es mala, y el uso de lactosa como carga proporciona propiedades de disolución no deseables y dureza de los comprimidos insatisfactoria. Por otra parte, KMD-3213 tiene una potente propiedad adherente, y en el caso de la preparación de un comprimido o una cápsula, es inevitable el uso de un lubricante. Por el contrario, la adición de tales lubricantes causa el problema del retraso del tiempo de disolución. En consecuencia, es extremadamente difícil preparar

productos farmacéuticos en forma de dosificación oral sólida utilizables en la práctica que comprenden, como ingrediente activo, KMD-3213, su profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo por medio de métodos de formulación convencionales.

5 Con respecto a este tipo de problemas, las bibliografías de patentes 1 y 2 no describen o sugieren ningún método para resolver los problemas. La bibliografía de patentes 2 describe un procedimiento para la preparación de cápsulas que comprenden, como ingrediente activo, hidrocloreto de tamsulosina o hidrocloreto de alfuzosina. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas de tales cápsulas son bastante diferentes de las de la presente invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención no se pueden preparar por medio de los procedimientos descritos en la bibliografía de patentes 2. En consecuencia, la bibliografía de patentes 2 no ilustra o sugiere la presente invención en absoluto.

Bibliografía de patentes 1: Publicación Japonesa No Examinada H06-220015 (página 12, columna 21)

Bibliografía de patentes 2: Publicación Japonesa No Examinada 2001-28115 (página 3, columna 3-4)

10 El documento EP1541554 describe un cristal para un medicamento sólido oral de un compuesto de indolina.

15 El documento JP 2000-247998 describe una nueva variante del antagonista del receptor de adrenalina humana y alfa 1A.

### 20 Descripción de la invención

La presente invención proporciona una cápsula utilizable en la práctica para el tratamiento de la disuria sin afectar la presión arterial, que comprende, como ingrediente activo, KMD-3213, en donde dicha cápsula tiene una alta precisión en cuanto a la uniformidad de contenido, buenas estabilidades y excelentes propiedades de disolución.

25 En los casos en que los productos farmacéuticos se administran por vía oral, la biodisponibilidad de los ingredientes activos contenidos en los mismos es muy importante, y también se requiere que desplieguen una eficacia constante. A tal fin, se requiere asegurar la uniformidad, es decir, la bioequivalencia entre lotes de formulación. En las farmacopeas, se definen procedimientos para someter a ensayo las propiedades de disgregación o disolución de las formulaciones sólidas para asegurar una calidad constante y bioequivalencia de las formulaciones. Por lo tanto, se demandan productos farmacéuticos que satisfagan las especificaciones definidas en base a tales ensayos.

30 Recientemente, la prueba de disolución se considera como un medio importante para la estimación de los perfiles de eficacia o seguridad de los productos farmacéuticos. Particularmente en el caso de las sustancias farmacológicas difícilmente solubles, las propiedades de disolución en lugar de las propiedades de disgregación son más cruciales para la estimación de la calidad de los productos farmacéuticos que comprenden dichas sustancias.

35 A la luz de la bioequivalencia, son deseables ensayos de disolución para llevar a cabo bajo una variedad de condiciones de ensayo. Sin embargo, es difícil de definir una especificación de los ensayos de disolución en base a diversas condiciones, y habitualmente los ensayos de disolución se llevan a cabo bajo una condición en la que los productos farmacéuticos son más propensos a ser no bioequivalentes. Como medio de ensayo en un ensayo de disolución, se utilizan generalmente medios de ensayo en el intervalo fisiológico de pH, es decir pH 1 a 7, o agua, mientras que las diferencias en las formulaciones se detectan claramente mediante el uso de un medio de ensayo en el que los ingredientes activos se liberan lentamente desde las formulaciones. El agua es sensible a un cambio de pH. Por el contrario, el agua es un medio de ensayo que puede evaluar diferencias sutiles en las formulaciones o procedimientos de fabricación. Por consiguiente, en casos en los que el agua se puede utilizar como un medio de ensayo en un ensayo de disolución, es deseable utilizar agua en vista de las eficacias en los ensayos, las eficacias económicas y los efectos sobre el medio ambiente.

40 KMD-3213 tiene relativamente una alta solubilidad en un medio ácido y es difícilmente soluble en un medio neutro, tal como el agua. En consecuencia, el agua es el medio de ensayo más adecuado para evaluar la no bioequivalencia en la realización de un ensayo de disolución. Al desarrollar una formulación en forma de dosificación oral sólida que comprende KMD-3213 como ingrediente activo, es deseable encontrar una formulación que tenga una buena propiedad de disolución en agua. En una cápsula de la presente invención, T85% no es más de 15 minutos en un ensayo de disolución según el método 2 (método de paletas) de la Farmacopea Japonesa en una condición de uso de agua como medio de ensayo y una velocidad de paleta de 50 rpm.

45 Se desea que los productos farmacéuticos en forma de dosificación oral sólida muestren buenas propiedades de disolución en el estómago a excepción de los casos en los que los productos farmacéuticos son formulaciones con recubrimiento entérico, debido a sus propiedades inestables en condiciones ácidas. Puesto que KMD-3213 es estable en condiciones ácidas, se desea que las formulaciones en forma de dosificación oral sólida que comprenden KMD-3213 como ingrediente activo muestren buenas propiedades de disolución en el primer fluido, que se corresponde al jugo gástrico, en un ensayo de disolución.

60 Los ingredientes activos contenidos en los productos farmacéuticos presentan generalmente sus actividades biológicas en una cantidad de dosificación mínima. Por lo tanto, para ejercer una eficacia constante, es importante

elaborar el contenido de ingredientes activos a un nivel constante y minimizar la disminución en el contenido de ingredientes activos durante el almacenamiento. Para esos propósitos, se desea mostrar un alto contenido de uniformidad entre los lotes de formulación y altas estabilidades durante el almacenamiento.

5 KMD-3213 contenido como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención tiene propiedades adherentes y electrostáticas potentes. En particular, en los casos en que las formulaciones se preparan mediante un procedimiento en seco, las cargas electrostáticas se generan mediante irritaciones físicas causadas a través de procedimientos tales como pulverización, agitación, mezcla, granulación y similares, que a su vez causan una  
10 disminución en la fluidez de materiales pulverizados, mezclados o granulados, empeoran las propiedades de manipulación, y disminuyen la precisión de la uniformidad de contenido de un ingrediente activo.

En el caso de los comprimidos o las cápsulas, se añaden lubricantes a las etapas de carga o formación de comprimidos considerando las propiedades de manipulación, la precisión de la carga y similares. KMD-3213 contenido como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención tiene propiedades adherentes potentes,  
15 y el uso de lubricantes es inevitable. Por el contrario, el uso de los lubricantes provoca el retraso en el tiempo de disolución.

Además, KMD-3213 contenido como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención es relativamente inestable frente a la exposición a la luz, y requiere una manipulación cuidadosa. En tales casos, las formulaciones son almacenadas generalmente en un embalaje resistente a la luz. Sin embargo, en los embalajes resistentes a la luz opacos son difíciles de detectar contaminaciones de materiales foráneos. Por otra parte, cuando los pacientes están tomando realmente formulaciones envueltas con embalajes resistentes a la luz, las formulaciones en ocasiones se almacenan retirando los embalajes resistentes a la luz. Por consiguiente, se desean formulaciones que puedan ser almacenadas sin un embalaje resistente a la luz y sean muy fotoestables.

20 Los presentes inventores han investigado con interés un producto farmacéutico en forma de dosificación sólida que comprende, como ingrediente activo, KMD-3213, y es extremadamente útil para el tratamiento de la disuria, en donde dicho producto farmacéutico tiene una alta precisión de uniformidad de contenido, excelentes propiedades de disolución en agua, o en agua y el primer fluido y buenas estabilidades.

25 Como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que el uso de lactosa, que se utiliza más popularmente como una carga, provoca los problemas de retraso en el tiempo de disolución, la disminución de la dureza de los comprimidos y similares. En consecuencia, las formulaciones preferibles no se pueden preparar mediante el uso de lactosa como carga. En una investigación adicional sobre cargas, los autores de la presente  
30 invención han encontrado que el uso de D-manitol como carga proporciona una propiedad de disolución extremadamente preferible.

35 Por otra parte, los autores de la presente invención han estudiado una variedad de procedimientos para la preparación de formulaciones, y han descubierto que las formulaciones, que tiene satisfactoria uniformidad de contenido sin la influencia de cargas electrostáticas y tienen buenas estabilidades y excelentes propiedades de disolución, se preparan a través de granulación por medio de un procedimiento húmedo y regulando la cantidad de lubricante y el tiempo de mezclado. Los autores de la presente invención también han encontrado que en los casos de las cápsulas, se preparan formulaciones con excelentes perfiles de disolución mezclando un lubricante a una razón específica con otro aditivo que es un sólido con propiedades hidrófilas o tensioactivas. Además, los autores de  
40 la presente invención han estudiado una formulación fotoestable para descubrir que las foto-degradaciones de KMD-3213 se previenen bien mediante óxido de titanio y se pueden preparar formulaciones fotoestables mediante el uso de una cápsula que contiene óxido de titanio o de un agente de recubrimiento que contiene óxido de titanio. Basándose en estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

45 En muchos casos, los compuestos contenidos como ingrediente activo son relativamente inestables, y la mezcla de tales compuestos con aditivos farmacéuticos que se utilizan para la preparación de formulaciones en forma de dosificación sólida, a menudo causa incompatibilidad tal como decoloración, descomposición y similares. Sin embargo, es difícil estimar de antemano la compatibilidad entre un aditivo farmacéutico y un ingrediente activo.

50 Los autores de la presente invención han investigado en primer lugar la compatibilidad entre KMD-3213 contenido como ingrediente activo de la presente farmacéutica y diversos tipos de aditivos farmacéuticos usados en la preparación de formulaciones en forma de dosificación sólida, y a continuación seleccionado aditivos farmacéuticos que no ocasionan decoloración o descomposición. Después de eso, los autores de la presente invención han estudiado si los aditivos farmacéuticos seleccionados se pueden combinar o no entre sí sin causar incompatibilidad y  
55 son adecuados la fabricación.

Como resultado de los estudios sobre las cargas, la lactosa más popularmente utilizada como carga no causa incompatibilidad pero disminuye las propiedades de disolución y la dureza de los comprimidos. Por esas razones, es difícil preparar una formulación preferible mediante el uso de lactosa como carga. El retraso en el tiempo de

- 5 disolución causado por la lactosa se mejora mediante la adición de celulosa cristalina, mientras que la dureza de los comprimidos no se mejora con la adición de celulosa cristalina. Por otra parte, la celulosa cristalina causa incompatibilidad en la mezcla con KMD-3213 y produce productos de degradación. En consecuencia, la celulosa cristalina no es adecuada para la preparación de una cápsula de la presente invención. En una posterior investigación sobre cargas, los autores de la presente invención han encontrado que el D-manitol es adecuado para la compatibilidad y la fabricación y proporciona una muy buena propiedad de disolución, y en consecuencia es más adecuado como carga.
- 10 En cuanto al disgregante, la carboximetilcelulosa de calcio y la carboximetilcelulosa no son adecuadas por causar un gran grado de incompatibilidad, mientras que se prefieren almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón parcialmente pregelatinizado o similares. Los ejemplos del almidón incluyen almidón de maíz y similares. Los ejemplos del almidón parcialmente pregelatinizado incluyen almidón 1500 (marca registrada, Japón Colorcon Co., Ltd.), PCS (marca registrada, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) y similares.
- 15 En cuanto al aglutinante, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa no son adecuadas por ocasionar un pequeño grado de incompatibilidad.
- 20 En cuanto al lubricante, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco no causan incompatibilidad y son los preferidos.
- 25 En cuanto al agente tensioactivo, el macrogol (polietilenglicol), el polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol y el citrato de trietilo no son adecuados por causar un alto grado de incompatibilidad.
- 30 Basándose en estos hallazgos, como se ha descrito anteriormente, se seleccionan los aditivos preferidos. A continuación, se investigan los procesos para la preparación de formulaciones de acuerdo con procedimientos convencionales. En primer lugar, en los casos en los que las formulaciones se preparan por medio de procesos en seco, los materiales pulverizados, mezclados o granulados, que se preparan en los procesos de pulverización, mezcla o granulación, generan cargas electrostáticas y disminuyen la fluidez de los materiales. Como resultado, en particular en el caso de la preparación de cápsulas, se agravan las propiedades de manipulación en el proceso de carga, y empeoran la uniformidad del volumen de carga y la precisión la carga.
- 35 Para mejorar las propiedades de manipulación o la precisión de la carga, se utilizan generalmente lubricantes en el proceso de carga de cápsulas o en el proceso de formación de comprimidos hasta obtener comprimidos. KMD-3213 tiene propiedades adherentes inherentemente potentes, y en particular en el caso de los procesos en seco, se generan cargas electrostáticas y la fluidez de los materiales mezclados o granulados empeora como se ha descrito anteriormente, lo que da como resultado el uso de mucha más cantidad de lubricantes. Sin embargo, los lubricantes tienen generalmente propiedades repelentes de agua y el uso de lubricantes provoca el retraso del tiempo de disolución.
- 40 Los autores de la presente invención han investigado intensamente el tipo, la combinación o la proporción de aditivos, los procesos de fabricación y similares, y han encontrado formulaciones altamente utilizables en la práctica que tienen propiedades de manipulación adecuadas para los procesos de fabricación, alta precisión en cuanto a la uniformidad de contenido y excelentes propiedades de disolución y son útiles para ejercer las actividades biológicas de KMD-3213 con eficacia.
- 45 En primer lugar, los autores de la presente invención han encontrado que el retraso en el tiempo de disolución se impide en cierta medida mediante la disminución de la cantidad de lubricantes o el acortamiento del tiempo de mezcla. Más específicamente, se alcanzan buenas propiedades de disolución mediante la disminución de la cantidad de lubricantes en no más de aproximadamente 1%, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 0,8%, y mezclando brevemente durante un período de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 minutos. A continuación, las formulaciones con buena fluidez de materiales mezclados, propiedades de manipulación satisfactorias y alta precisión para la carga se pueden preparar por medio de granulación a través de un proceso en húmedo en lugar de un proceso en seco, utilizando lubricantes en una cantidad de no más de 1% y mezclando durante un período de aproximadamente 3 minutos.
- 50 Sin embargo, KMD-3213 contenido como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención tiene propiedades adherentes potentes, y en los casos en los que las cápsulas se preparan mediante el uso de un lubricante en una cantidad de no más de aproximadamente 1%, existe alto riesgo de causar un problema de carga tal como la adherencia. En cuanto a este tipo de problemas, los autores de la presente invención han investigado un procedimiento para mejorar el retraso en el tiempo de disolución incluso en caso de utilizar un lubricante en una cantidad de no menos de 1%, y han descubierto que el retraso en el tiempo de disolución puede ser mejorado prominentemente mezclando un aditivo sólido que tiene propiedades hidrófilas o tensioactivas y por lo tanto se pueden preparar con buenas propiedades de disolución.
- 60

El efecto de mejora del retraso en el tiempo de disolución por los aditivos mencionados anteriormente difiere dependiendo de la combinación del aditivo con un lubricante. Por ejemplo, cuando se utiliza estearato de magnesio como lubricante, el más preferido es el laurilsulfato de sodio para el efecto de mejora, y un éster de sacarosa de ácidos grasos, un ácido silícico anhidro ligero y polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol son insatisfactorios para el efecto. Para ejercer un efecto de mejora satisfactorio, se prefiere utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 partes, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 partes de laurilsulfato de sodio en base a 1 parte de estearato de magnesio, donde propiedades de disolución se pueden mantener a un nivel deseable.

El efecto para mejorar el retraso en el tiempo de disolución por medio del laurilsulfato de sodio varía mucho dependiendo de los métodos de adición. Por ejemplo, cuando se disuelve laurilsulfato de sodio en agua y se añade junto con agua intersticial a un proceso de granulación (de aquí en adelante, "adición durante la granulación", las velocidades de disolución se reducen en un punto inmediatamente después de comenzar un ensayo de disolución (valor de 5 minutos). En una investigación adicional, los autores de la presente invención han descubierto que el retraso en un aumento inicial se puede prevenir mediante la adición de laurilsulfato de sodio junto con un lubricante después de un proceso de granulación (de aquí en adelante referido como "adición después de la granulación").

KMD-3213 contenido como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención es relativamente inestable frente a una exposición a la luz y la cantidad del ingrediente activo disminuye a lo largo del tiempo dependiendo de las condiciones de almacenamiento. En consecuencia, KMD-3213 requiere condiciones de almacenamiento y manipulación cuidadosos. En tales casos, las formulaciones son almacenadas generalmente bajo un embalaje resistente a la luz, mientras que en los embalajes resistente a la luz opacos son difíciles de detectar contaminaciones de materiales foráneos y tienen en consecuencia alto riesgo de pasar por alto producto defectuoso. Por otra parte, cuando los pacientes están tomando realmente formulaciones envueltas con embalajes resistentes a la luz, las formulaciones en ocasiones se almacenan retirando los embalajes resistentes a la luz. De acuerdo con ello, se desean formulaciones que puedan ser almacenadas sin un embalaje resistente a la luz y sean muy fotoestables.

Los autores de la presente invención han investigado un material con fotoprotección preferible para la mezcla en cápsulas o agentes de recubrimiento, y han descubierto que el óxido de titanio es el más preferido como material con fotoprotección. Se pueden preparar cápsulas o comprimidos altamente fotoestables mediante el uso de cápsulas que contienen agentes de óxido de titanio o de recubrimiento que contienen óxido de titanio.

Las fotoestabilidades se evalúan como sigue. En primer lugar, se definen los criterios de aceptación superiores para las cantidades (%) de cada material de fotodegradación (de aquí en adelante, "sustancias relacionadas") y las cantidades totales (%) de todas las sustancias relacionadas. A continuación, las fotoestabilidades son determinadas mediante la evaluación de si las cantidades de sustancias relacionadas se ajustaban a los criterios de aceptación de la presencia de la exposición a luz convencionales. Se informa en JIS (Japanese Industrial Standards) que los niveles de iluminación convencionales son 300-750 lux/hora en una farmacia del hospital, donde las horas de iluminación medias son aproximadamente 8 horas/día y la vida máxima útil de los productos farmacéuticos es de 6 meses. Por consiguiente, la exposición a luz convencional se estima en aproximadamente 1,2 millones de lux/hora, que se calcula teniendo en cuenta una condición de 750 lux/hora como un nivel de iluminación máxima, aproximadamente 8 horas como horas de iluminación diaria y 180 días como un período de exposición a la luz que se corresponde con aproximadamente 1,08 millones de lux/hora de exposición a la luz, y su desviación de medición. En una guía de productos farmacéuticos éticos, se requiere llevar a cabo pruebas de fotoestabilidad bajo una iluminación general de no menos de aproximadamente 1,2 millones de lux/hora. En consecuencia, se solicita que los productos farmacéuticos éticos sean estables bajo una exposición a la luz de aproximadamente 1,2 millones de lux/hora en una prueba de fotoestabilidad.

Se comprobó que hay al menos 6 sustancias relacionadas en KMD-3213 contenidas como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención. Una especificación provisional se define como no más de 4% para la mayor cantidad de sustancia relacionada a, no más de 1% para cada una de las sustancias relacionadas b a f y no más de 5% de cantidades totales de todas las sustancias relacionadas, incluyendo pequeñas cantidades de otras sustancias relacionadas. Los autores de la presente invención han investigado una cápsula o agente de recubrimiento con fotoprotección para ajustarse a una exposición a la luz de aproximadamente 1,2 millones de lux/hora.

Como resultado, el óxido de titanio es el más preferido como material de fotoprotección, y se preparan productos farmacéuticos en forma de dosificación sólida altamente fotoestables mediante el uso de cápsulas que contienen de óxido de titanio o agentes de recubrimiento que contienen óxido de titanio.

Los efectos fotoprotectores aumentan con las cantidades de mezcla de óxido de titanio mientras que la resistencia de las cápsulas disminuye con las cantidades de mezcla de óxido de titanio. Las cantidades de mezcla preferidas se determinan apropiadamente dependiendo del tamaño de los productos farmacéuticos. Para ejercer los efectos fotoprotectores preferibles en las cápsulas, la cantidad de mezcla de óxido de titanio es no menor de aproximadamente 3%, más preferiblemente de aproximadamente 3,4 a 3,6%. Para los comprimidos, la cantidad de

mezcla de óxido de titanio se determina mediante el área superficial de los comprimidos, la cantidad de agentes de recubrimiento y similares. Para ejercer efectos fotoprotectores preferibles, la cantidad de recubrimiento de óxido de titanio es generalmente no menor de 0,5 mg/cm cuadrado, más preferiblemente 1,1 mg/cm cuadrado basándose en el área de superficie de los comprimidos.

En cuanto a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, KMD-3213, una sal farmacéuticamente aceptable o una solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo hay descripciones generales en las bibliografías de patente 1 y 2 que no ilustran ni sugieren ninguna composición farmacéutica específica.

Como se describió anteriormente, hay muchos problemas a resolver para proporcionar un producto farmacéutico en forma de dosificación oral sólida utilizable en la práctica que comprende, como ingrediente activo, KMD-3213, su profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con métodos de formulación convencionales. Las bibliografías de patente 1 y 2 no describen ni sugieren los problemas ni ningún método para resolver tales problemas.

KMD-3213 contenido como ingrediente activo en una cápsula de la presente invención es un compuesto conocido y se puede preparar de acuerdo con procedimientos que se describen en la bibliografía de patentes 1.

Los ejemplos de las sales farmacéuticas aceptables de KMD-3213 que pueden estar contenidas como ingrediente activo en un producto farmacéutico en forma de dosificación oral sólida incluyen una sal de adición de ácido formada con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, fosfórico ácido y similares; sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares. Los ejemplos del solvato incluyen solvatos con agua, alcohol etílico o similar.

Las cápsulas de la presente invención se pueden preparar como sigue. KMD-3213, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con una carga, preferiblemente D-manitol, si fuera necesario, un aglutinante y disgregante adecuados. Después, la mezcla se amasa con la adición de una solución acuosa de aglutinante a una concentración apropiada, y, si fuera necesario, se tamiza para preparar un gránulo. Después de eso, se añaden al gránulo un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio y un aditivo sólido con propiedades hidrófilas o tensioactivas, preferiblemente laurilsulfato de sodio, utilizándose en ese caso el lubricante en una cantidad de 0,5-2,0%, y utilizándose el aditivo sólido en una proporción de 1:10 a 20:10, más preferiblemente de 5:10 a 10:10, incluso más preferiblemente de 5:10 con respecto al estearato de magnesio. A continuación, la mezcla y la carga en una cápsula adecuada, preferiblemente una cápsula que contiene óxido de titanio en una cantidad de mezcla de no menos de aproximadamente 3%, más preferiblemente de aproximadamente 3,4 a 3,6% proporcionan cápsulas.

KMD-3213 exhibe actividades bloqueadoras de AR- $\alpha_1$  con menos que afectación de la presión arterial sanguínea y es un compuesto extremadamente útil para el tratamiento de la disuria asociada con la hipertrofia de próstata y similares. Se ha informado de que el hidrocloreuro de prazosina y el hidrocloreuro de tamsulosina que tienen actividades bloqueadoras de AR- $\alpha_1$  también son útiles para el tratamiento de la disuria producida por esclerosis del cuello de la vejiga, prostatitis crónica, vejiga neurógena y similares.

Se ha esperado que KMD-3213 sea útil para el tratamiento de la disuria asociada con obstrucciones organizadas de la uretra tales como hipertrofia prostática, la estenosis de la uretra, el cálculo de la uretra, tumores y similares (de aquí en adelante referidos como "hipertrofia prostática etc.") y disuria asociada con trastornos de los nervios de control de la micción, así como disuria asociada a obstrucciones funcionales de la uretra, que no está incluida en ninguna disuria descrita anteriormente, tales como la esclerosis del cuello de la vejiga, prostatitis crónica, vejiga inestable y similares.

La disuria asociada con trastornos de los nervios de control de la micción significa disuria causada por trastornos de los nervios de control en la uretra o la vejiga, por ejemplo, encefalopatía tal como trastornos cerebrovasculares, tumores cerebrales y similares, trastornos de la médula espinal tales como lesiones de la médula espinal, trastornos de los nervios periféricos tales como la diabetes mellitus, estenosis del canal espinal de la región lumbar y similares. Estos trastornos pueden ocurrir tanto en hombres como en mujeres, y se denominan generalmente vejiga neurógena.

La disuria asociada con obstrucciones funcionales de la uretra no acompañadas de trastornos organizados de la uretra y trastornos de los nervios de control de la micción significa esclerosis del cuello de la vejiga, prostatitis crónica y vejiga inestable, así como disuria causada por la dificultad para orinar, bloqueo del cuello de la vejiga, síndrome de la uretra, insuficiencia en la cooperación de músculo detrusor-músculo del esfínter, cistitis crónica,

prostatodinia, síndrome de Hinman, síndrome de Fowler, disuria psicógena, disuria inducida por medicamentos, envejecimiento y similares. Estos trastornos se denominan generalmente trastornos del tracto urinario inferior.

Las cápsulas de la presente invención tienen una alta precisión en cuanto a la uniformidad de contenido y excelentes propiedades de disolución, y en consecuencia pueden ejercer las actividades de KMD-3213 con eficacia. Las cápsulas de la presente invención son extremadamente útiles para el tratamiento de la disuria asociada con obstrucciones organizadas de la uretra tales como hipertrofia prostática etc.; disuria asociada con trastorno de los nervios de control de la micción tales como vejiga neurógena; y disuria asociada con obstrucciones funcionales de la uretra tales como trastornos del tracto inferior.

En el caso de la administración de una cápsula de la presente invención, la dosis de un ingrediente activo se determina adecuadamente en función del sexo, la edad o el peso corporal del paciente individual, la afección que se vaya a tratar y similares, que se encuentra aproximadamente en el intervalo de 1 a 50 mg, preferiblemente de 4 a 20 mg por día por humano adulto.

El producto farmacéutico puede comprender adicionalmente, como ingrediente activo, al menos uno seleccionado del grupo que consiste de un agente bloqueador del adrenoceptor  $\alpha_1$ , un agente anticolinérgico, un agente antiinflamatorio y un agente antibacteriano que no sea KMD-3213 además de KMD-3213, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El producto farmacéutico puede ser utilizado combinado con un producto farmacéutico que comprende, como ingrediente activo, al menos uno seleccionado del grupo que consiste de un agente bloqueador del adrenoceptor  $\alpha_1$ , un agente anticolinérgico, un agente antiinflamatorio y un agente antibacteriano que no sea KMD-3213.

En tales casos, la dosificación de sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y las dosificaciones de un agente bloqueador del adrenoceptor  $\alpha_1$ , un agente anticolinérgico, un agente antiinflamatorio y un agente antibacteriano que no sea KMD-3213 pueden reducirse adecuadamente.

#### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un dibujo que muestra una relación entre tiempo de mezcla de estearato de magnesio y acciones retardantes del estearato de magnesio sobre el tiempo de disolución en donde -- es la formulación A, -○- es la formulación B con un tiempo de mezcla de 1 min. (Formulación B/1 min.), -□- es la formulación B con un tiempo de mezcla de 3 min. (Formulación B/3 min.) y -◇- es la formulación B con un tiempo de mezcla de 7 min. (Formulación B/7 min.). La ordenada muestra las velocidades de disolución (%) y la abscisa muestra el tiempo en minutos.

La Fig. 2 es un dibujo que muestra los efectos de diversos tipos de aditivos sobre el retraso en el tiempo de disolución causado por estearato de magnesio en donde -●- es la formulación A, -□- es la formulación B, -○- es la formulación C, -■- es la formulación D, -◆- es la formulación E, -△- es la formulación F y -◇- es la formulación G. La ordenada muestra las velocidades de disolución (%) y la abscisa muestra el tiempo en minutos.

La Fig. 3 es un dibujo que muestra una relación entre las proporciones de mezcla de estearato de magnesio con respecto a laurilsulfato de sodio y las propiedades de disolución en donde -●- es la formulación H, -□- es la formulación I, -▲- es la formulación J, -○- es la formulación K y -◆- es la formulación L. La ordenada muestra las velocidades de disolución (%) y la abscisa muestra el tiempo en minutos.

La Fig. 4 es un dibujo que muestra las propiedades de disolución de las formulaciones de los ejemplos 1 a 3, en donde es -○- la formulación del ejemplo 1, -●- es la formulación del ejemplo 2 y -△- es la formulación del ejemplo 3. La ordenada muestra las velocidades de disolución (%) y la abscisa muestra el tiempo en minutos.

La Fig. 5 es un dibujo que muestra una relación entre las cantidades de mezcla de óxido de titanio y las fotoestabilidades en cápsulas que contienen óxido de titanio en donde -●- es un control (almacenado en un recipiente de fotoprotección), -△- es la cápsula A (que contiene 1,2% de óxido de titanio), -■- es la cápsula B (que contiene 2,4% de óxido de titanio) y -○- es la cápsula C (que contiene 3,6% de óxido de titanio). La ordenada muestra las cantidades totales de todas las sustancias relacionadas (%) y el eje de abscisas muestra las cantidades de exposición a la luz (1000 lux/hora).

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo ilustran la invención con más detalle.

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de compatibilidad



5 KMD-3213 y una variedad de aditivos farmacéuticos que se utilizan para la formulación de formas de dosificación sólidas orales, se mezclaron y se evaluaron para determinar la compatibilidad con KMD-3213. Los aditivos, que se utilizan en una gran cantidad tal como una carga, un disgregante y un aglutinante, se mezclaron con KMD-3213 en la proporción de 1:1, y otros aditivos, que se utilizan en una pequeña cantidad, se mezclaron en la proporción de 10:1. Las mezclas se almacenaron en las siguientes condiciones 1 y 2, y se revisaron los cambios en la mezcla, es decir, la incompatibilidad. Los productos de degradación se detectaron mediante análisis de HPLC de acuerdo con las siguientes condiciones de HPLC, y las apariciones se verificaron mediante examen visual.

10 Condiciones de almacenamiento

Condición 1: 40°C, humedad relativa de 80% y 3 semanas  
Condición 2: 40°C, humedad relativa de 75% y 4 meses

15 Método analítico

20 Una mezcla de KMD-3213 y un aditivo farmacéutico, que es equivalente a aproximadamente 5 mg de KMD-3213, se pesó con precisión, y la mezcla se disolvió en metanol para elaborar exactamente una solución de 10 mL después de 10 minutos de sonicación. Se pipetearon 4 mL de la solución y se añadió metanol para elaborar exactamente una solución de 5 mL. La solución resultante se filtró a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de no más de 0,45 µm. Esta solución se utilizó como una solución de ensayo.

25 Se analizaron 5 µl de cada solución de ensayo de acuerdo a las siguientes condiciones de HPLC. La razón del área del pico de cada una de las sustancias relacionadas con respecto al área del pico de las soluciones excluyendo el área del pico de disolvente se calculó mediante un método de porcentaje de área.

Condiciones de la HPLC:

30 Longitud de onda: 225 nm  
Columna: Capcell Pack C18 UG120 (Shiseido Co., Ltd.)  
Temperatura de la columna: Aproximadamente 25°C  
Fase móvil: Se disolvieron en agua 6,8 g de dihidrogenofosfato de potasio y 17,9 g de hidrogenofosfato de disodio 12 hidrato para elaborar una solución de 1000 mL, a continuación la solución se mezcló con acetonitrilo a una razón de 7:3 para preparar una fase móvil  
35 Velocidad de flujo: 1,0 mL/min  
Periodo de tiempo de medición: 40 min

Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados sometidos a ensayo en las condiciones 1 y 2 respectivamente.

40 Como se muestra en las Tablas 1 y 2, D-manitol fue el más adecuado como carga, pero la celulosa microcristalina fue incompatible. En cuanto a los disgregantes, el almidón de maíz fue el más adecuado, y la carboximetilcelulosa de calcio y la carboximetilcelulosa fueron notablemente incompatibles. En cuanto a los aglutinantes, la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa fueron bastante incompatibles. En cuanto a los tensioactivos, el macrogol, el polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol y el citrato de trietilo fueron notablemente incompatibles.

45 Tabla 1

Condición 1: 40°C/HR de 80%, 3 semanas			
aditivos farmacéuticos	función	cambio de color	productos de degradación (%)
D-Manitol	carga	-	± 0,44
Lactosa	↓	-	0,54
Celulosa microcristalina	↓	-	1,01
Almidón de maíz	disgregante	-	0,23
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	↓	-	0,55
Carboximetilcelulosa de calcio	↓	+++	3,57
Carboximetilcelulosa	↓	+++	8,24
Hidroxipropilmetilcelulosa	aglutinante	-	0,83
Hidroxipropilcelulosa	↓	+	0,76

Condición 1: 40°C/HR de 80%, 3 semanas			
aditivos farmacéuticos	función	cambio de color	productos de degradación (%)
Estearato de magnesio	lubricante	-	0,92
Estearato de calcio	↓	-	0,61
Talco	↓	-	0,38
Macrogol (polietilenglicol)	tensioactivo	+	1,55
Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	↓	+	0,73
Citrato de trietilo	plastificante	++	2,37

Tabla 2

Condición 2: 40°C/HR de 75%, 4 meses			
aditivos farmacéuticos	función	cambio de color	productos de degradación (%)
D-Manitol	carga	-	0,25
Lactosa	↓	-	0,47
Celulosa microcristalina	↓	-	0,55
Almidón de maíz	disgregante	-	0,18
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	↓	-	0,50
Carboximetilcelulosa de calcio	↓	++	2,31
Carboximetilcelulosa	↓	+++	3,31
Hidroxipropilmetilcelulosa	aglutinante	-	0,79
Hidroxipropilcelulosa	↓	-	0,44
Estearato de magnesio	lubricante	-	0,32
Estearato de calcio	↓	-	0,36
Talco	↓	-	0,27
Macrogol	tensioactivo	-	0,51
Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	↓	-	0,32
Citrato de trietilo	plastificante	-	0,79

## Ejemplo de ensayo 2

5

Estudio de la relación entre el tiempo de mezcla de estearato de magnesio y el retraso en el tiempo de disolución

La correlación entre el tiempo de mezcla y el retraso en el tiempo de disolución se investigó mediante el uso de cápsulas que contenían D-manitol como carga, almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500 (marca registrada), Japón Colorcon Co., Ltd.) como disgregante y aproximadamente 1,0% de estearato de magnesio como lubricante.

10

Cada una de las cápsulas se preparó de acuerdo con las formulaciones como se muestra en la tabla 3, y se evaluaron sus tiempos de disolución.

15

**Método de ensayo de disolución**

El ensayo de disolución se llevó a cabo utilizando 1 cápsula a una velocidad de paletas de 50 revoluciones por minuto (rpm) de acuerdo con el Método 2 del Ensayo de Disolución (Farmacopea Japonesa), utilizando una malla ("sinker") y 500 mL de agua como medio de ensayo. Se tomaron 5 mL de la solución disuelta a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos de comenzar la prueba, y se cargó inmediatamente el mismo volumen de medio de ensayo. Las soluciones recogidas en cada punto temporal se filtraron a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de no más de 0,45 m. Los primeros 4 mL de los productos filtrados se desechó, y el filtrado subsiguiente se utilizó como una solución de ensayo.

20

Por separado, se pasaron con precisión aproximadamente 0,01 g de KMD-3213 y se disolvieron en agua para elaborar exactamente una solución de 100 mL. Se pipetearon 8 mL de la solución y se añadió agua a la misma para hacer exactamente una solución de 100 mL que se utilizó como una solución patrón.

El ensayo se llevó a cabo utilizando 100 µl de cada soluciones de ensayo y la solución patrón de acuerdo con las siguientes condiciones de Cromatografía Líquida. Las velocidades de disolución se calcularon a partir del área del pico de KMD-3213 en las soluciones de ensayo y la solución patrón. Además, las velocidades de disolución se calcularon como la media aritmética de 6 muestras para cada una de las cápsulas. Condiciones de HPLC:

Longitud de onda: 270 nm

Columna: Inertsil ODS-3 (GL Sciences Co., Ltd.)

Temperatura de la columna: Aproximadamente 25°C

Fase móvil: Se disolvieron en agua 3,9 g de dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio y 2,5 mL de una solución acuosa de ácido fosfórico (1 en 20) para elaborar una solución de 1.000 mL, a continuación la solución se mezcló con acetonitrilo a una razón de 5:2 para preparar una fase móvil.

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

En los casos de la preparación de cápsulas de la formulación B que contienen estearato de magnesio, se prepararon cápsulas retirando la mezcla a un tiempo de 1, 3, 5, y 7 minutos después de comenzar la mezcla, y llenando cada una de las mezclas en una cubierta de cápsula a mano .

Como se muestra en la Figura 1, se observó ligeramente el retraso en el tiempo de disolución de la formulación B (tiempo de mezcla: 1 minuto). En cuanto a la formulación B (tiempo de mezcla: 3 minutos), el tiempo de disolución se retrasó notablemente.

Tabla 3

componentes	formulación A	formulación B
KMD-3213	4,0	4,0
D-Manitol	169,2	169,2
Almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500)	10,0	10,0
Estearato de magnesio		1,8
Peso total	183,2	185,0

### Ejemplo de ensayo 3

Estudio de la mejora de los efectos de los aditivos farmacéuticos sobre el retraso en el tiempo de disolución causado por el estearato de magnesio.

Los efectos de mejora de una variedad de aditivos en el retraso en el tiempo de disolución causado por la adición de estearato de magnesio al 1% se investigó para las cápsulas. Las cápsulas se prepararon añadiendo la misma cantidad de aditivos de ensayo tales como el estearato de magnesio a la formulación B en el ejemplo de ensayo 2. El tiempo de disolución de las cápsulas se midió de acuerdo con el mismo método de ensayo que se ha descrito en el Ejemplo de Ensayo 2.

Para la preparación de cápsulas, se prepararon en primer lugar gránulos, y a continuación los aditivos, junto con el estearato de magnesio, se añadieron a los gránulos y se mezclaron durante 5 minutos.

Como se muestra en la Figura 2, solo el laurilsulfato de sodio (Formulación C) mejoró el retraso en el tiempo de disolución, y la Formulación C mostró disolución inmediata como en el caso de la Formulación A en el que no se utilizó estearato de magnesio.

Tabla 4

formulación	A	B	C	D	E	F	G
KMD-3213	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
D-Manitol	169,2	169,2	169,2	169,2	169,2	169,2	169,2
Almidón parcialmente pre-gelatinizado (Starch 1500)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio		1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8

## ES 2 544 560 T3

formulación	A	B	C	D	E	F	G
Laurilsulfato de sodio			1,8				
				1,8			
Éster de ácido graso (ácido palmítico) y sacarosa					1,8		
Light silícico anhidro Ácido						1,8	
Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol							1,8
peso total	183,2	185,0	186,8	186,8	186,8	186,8	186,8

### Ejemplo de ensayo 4

5 Estudio sobre la influencia de la razón de estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio sobre el tiempo de disolución de las cápsulas

10 Se investigó la correlación entre la proporción de estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio, que mostró un buena efecto de mejora sobre el retraso en el tiempo de disolución causado por la adición de estearato de magnesio, y las propiedades de disolución de las cápsulas. Las cápsulas se prepararon de acuerdo con las formulaciones como se muestra en la Tabla 5, y sus tiempos de disolución se evaluaron de acuerdo con el método 2 (método de paletas) de la Farmacopea Japonesa en una condición de uso de agua como medio de ensayo, que se describió en el siguiente método de ensayo. Las condiciones de HPLC fueron las mismas que las del Ejemplo de Ensayo 2.

15 Método de ensayo de disolución

20 El ensayo de disolución se llevó a cabo utilizando 1 cápsula a una velocidad de paletas de 50 revoluciones por minuto (rpm) de acuerdo con el Método 2 del Ensayo de disolución (Farmacopea Japonesa), utilizando una malla y 500 mL de agua como medio de ensayo. Se recogieron 5 mL de la solución disuelta a los 5, 10, 15, 20, y 30 minutos de comenzar la prueba, y se cargó inmediatamente el mismo volumen de medio de ensayo. Después de que las soluciones recogidas en cada punto temporal se centrifugaron a 3.000 revoluciones por minuto durante más de 5 minutos, se añadieron 10 µl de ácido clorhídrico concentrado al sobrenadante de las soluciones centrifugadas y la solución resultante se utilizó como solución de ensayo.

25 Por separado, se pesaron con precisión aproximadamente 0,01 g de KMD-3213 y se disolvieron en ácido clorhídrico 0,1 N para elaborar exactamente una solución de 100 mL. Se pipetearon 2 mL de la solución, y se añadió ácido clorhídrico 0,1 N para elaborar exactamente una solución de 100 mL que se usó como solución patrón.

30 Para la preparación de las cápsulas, se prepararon gránulos en primer lugar, y continuación se añadieron a los gránulos los aditivos, junto con estearato de magnesio y se mezcló durante 5 minutos.

Las velocidades de disolución se calcularon como la media aritmética de 6 muestras para cada una de las cápsulas.

35 Como se muestra en la Figura 3, la formulación I que contenía laurilsulfato de sodio al 10% basado en estearato de magnesio mostró un buen efecto de mejora en la propiedad de disolución, y casi mejoró el retraso en el tiempo de disolución.

Tabla 5

formulación	H	I	J	K	L
proporción de Estearato de magnesio a Laurilsulfato de sodio	10:0	10:1	10:3	10:5	10:10
KMD-3213	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
D-Manitol	134,4	134,4	134,4	134,4	134,4
Almidón parcialmente pregelatinizado (PCS)	26,0	26,0	26,0	26,0	26,0
Almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500)	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Laurilsulfato de sodio		0,18	0,54	0,9	1,8
peso total	173,2	173,38	173,74	174,1	175,0

Ejemplo 1

Cápsula que contiene 2,0 mg de KMD-3213

5 Se mezclaron suficientemente 2,0 partes de KMD-3213, 134,4 partes de D-manitol, 26,0 partes de almidón parcialmente pregelatinizado (PCS (marca registrada), Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) y 9,0 partes de almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500 (marca registrada), Japón Colorcon Co., Ltd.). Se añadió a esto la cantidad apropiada de agua y la mezcla se granuló. El gránulo se secó usando un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que el aire de escape alcanzó 40°C, y se tamizó. Se añadió a los gránulos tamizados una mezcla de 1,8 partes de estearato de magnesio y 1,8 partes de laurilsulfato de sodio y se mezcló durante 5 minutos, y la mezcla se cargó en una cubierta de cápsula para preparar una cápsula que contenía 2,0 mg de KMD-3213.

15 Ejemplo 2

Cápsula que contiene 4 mg de KMD-3213

20 Se mezclaron suficientemente 4,0 partes de KMD-3213, 132,4 partes de D-manitol, 26,0 partes de almidón parcialmente pregelatinizado (PCS (marca registrada), Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) y 9,0 partes de almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500 (marca registrada), Japón Colorcon Co., Ltd.). Se añadió la cantidad apropiada de agua y la mezcla se granuló. El gránulo se secó utilizando un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que el aire de escape alcanzó 40°C, y se tamizó. Se añadió a los gránulos tamizados una mezcla de 1,8 partes de estearato de magnesio y 1,8 partes de laurilsulfato de sodio y se mezcló durante 5 minutos, y la mezcla se introdujo en una cubierta de cápsula para preparar una cápsula que contenía 4 mg de KMD-3213.

Ejemplo Comparativo 1

30 Comprimido que contiene 4,0 mg de KMD-3213

35 Se mezclaron suficientemente 4,0 partes de KMD-3213, 117,0 partes de D-manitol, 7,0 partes de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC (marca registrada), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Se añadió una solución acuosa al 12% de hidroxipropilcelulosa (4 partes de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 30 partes de agua) y la mezcla se granuló. El gránulo se secó utilizando un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que el aire de escape alcanzó 40°C, y se seco por tamaño y se tamizó. Se añadieron 1,0 partes de estearato de magnesio a los gránulos y se mezclaron durante 3 minutos. La mezcla se comprimó y se recubrió con un agente de recubrimiento para preparar un comprimido que contenía 4,0 mg de KMD-3213.

40 Ejemplo de ensayo 5

Estudio sobre el tiempo de disolución

45 Para las cápsulas o los comprimidos descritos en los Ejemplos 1 y 2 y el Ejemplo Comparativo 1, se llevó a cabo un ensayo de disolución de acuerdo con el siguiente método de ensayo de disolución. Las condiciones de HPLC fueron las mismas que en el ejemplo de ensayo 2.

Método de ensayo de disolución

50 El ensayo se llevó a cabo utilizando 1 comprimido o cápsula 1 colocado en una malla a una velocidad de paletas de 50 revoluciones por minuto de acuerdo con el Método 2 del Ensayo de Disolución (Farmacopea Japonesa), utilizando 500 mL de agua como medio de ensayo. Se recogieron 5 mL de la solución disuelta a los 5, 10, 15, 20, y 30 minutos de comenzar la prueba, y se cargó inmediatamente el mismo volumen de medio de ensayo. Después de que las soluciones recogidas en cada punto temporal se centrifugaron a 3.000 revoluciones por minuto durante más de 5 minutos. Se añadieron 10 µl de ácido clorhídrico concentrado al sobrenadante de la solución centrifugada y la solución subsiguiente se utilizó como solución de ensayo.

60 Por separado, se pesaron con precisión aproximadamente 0,01 g de KMD-3213, y se disolvieron en ácido clorhídrico 0,1 N para elaborar exactamente una solución de 100 mL. En el caso de formas de dosificación que contenían 2 mg de KMD-3213 en el ejemplo 1, se pipetearon 2 mL de la solución, y se añadió ácido clorhídrico 0,1 N para elaborar exactamente una solución de 100 mL que se utilizó como solución patrón. En el caso de las formas de dosificación que contenían 4,0 mg de KMD-3213 en el Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 1, se pipetearon 4 mL de la solución, y se añadió ácido clorhídrico 0,1 N para elaborar exactamente una solución de 100 mL que se usó como solución patrón.

El ensayo se llevó a cabo utilizando 100 µL de cada solución de ensayo y la solución patrón de acuerdo con las siguientes condiciones de cromatografía líquida. Las velocidades de disolución se calcularon a partir del área del pico de KMD-3213 en las soluciones de ensayo y la solución patrón. Además, las velocidades de disolución se calcularon como la media aritmética de 6 muestras para cada cápsula o comprimido.

Condiciones de HPLC:

Longitud de onda: 270 nm

Columna: Inertsil ODS-3 (GL Sciences Co., Ltd.)

Temperatura de la columna: Aproximadamente 25°C

Fase móvil: Se disolvieron 3,9 g de dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio y 2,5 mL de una solución acuosa de ácido fosfórico (1 en 20) en agua para elaborar una solución de 1000 mL, a continuación la solución se mezcló con acetonitrilo a una proporción de 5:2 para preparar una fase móvil.

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Como se muestra en la Figura 4, todas las formas de dosificación de los Ejemplos 1 y 2 y el Ejemplo Comparativo 1 mostraron no menos de 90% de velocidad de disolución después de comenzar la prueba, y sus tiempos de disolución del 85% no fueron de más de 10 minutos.

Ejemplo de ensayo 6

Prueba de fotoestabilidad de cápsula que contiene dióxido de titanio.

El ensayo de fotoestabilidad se llevó a cabo para las cápsulas que se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 1 utilizando cubiertas de cápsulas que contenían 1,2% (cápsula A), 2,4% (cápsula B) y 3,6% (Cápsula C) de dióxido de titanio. Además, se envasó una cápsula, preparada utilizando una cubierta de cápsula que contenía 1,2% de óxido de titanio, en un envase blíster y un forro de aluminio para la protección de la luz, y la cápsula se sometió a ensayo también como un control ciego.

Los contenidos cargados en las cápsulas se recogieron al comienzo del ensayo y después de exposiciones a luz de 0,672 y 1,2 millones de lux/hora de iluminación global, y se evaluaron sus apariencias y las cantidades de productos de fotodegradación (sustancias relacionadas). Las cantidades de productos de fotodegradación se determinaron de acuerdo a las siguientes condiciones de HPLC, y se observaron los cambios de color mediante examen visual.

Análisis de productos de fotodegradación

Se recogió el contenido de 5 cápsulas de ensayo y se puso en un matraz de medición de 50 mL. Las cápsulas vacías se lavaron dos veces con una fase móvil, y las soluciones lavadas se pusieron en el matraz. Se añadieron al matraz aproximadamente 30 mL de fase móvil y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de eso, se añadió a esto una fase móvil para elaborar exactamente una solución de 50 mL, y la solución se filtró a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de no más de 0,45 µm. Los primeros 2 a 3 mL del producto filtrado se desecharon y el producto filtrado subsiguiente se utilizó como solución de ensayo. Se utilizaron 25 µl de cada solución de ensayo para el siguiente análisis HPLC. El área del pico de las soluciones se determinó mediante un método de integración automático, y la razón del área del pico de cada una de las sustancias relacionadas con respecto al área del pico de KMD-3213 se calculó mediante un método de porcentaje de área. Condiciones de HPLC:

Longitud de onda: 225 nm

Columna: Inertsil ODS-3 (GL Sciences Co., Ltd.)

Temperatura de la columna: Aproximadamente 25°C

Fase móvil: Se disolvieron en agua 3,9 g de dihidrato de hidrogenofosfato de sodio y 2,5 mL de una solución acuosa de ácido fosfórico (1 en 20) para elaborar un 1000 mL de solución, y la solución se mezcló con acetonitrilo en la proporción de 5:2 para preparar una fase móvil.

Velocidad de flujo: Ajuste del tiempo de retención de KMD-3213 a 7 minutos Lapso de tiempo de medición: 30 min

Como se muestra en la Figura 5 y la Tabla 6, la cápsula que contiene un 1,2% de dióxido de titanio no se ajustaba a las especificaciones respecto a la apariencia y las cantidades totales de todas las sustancias relacionadas después de una exposición a la luz de aproximadamente 0,672 millones de lux/hora de iluminación general. La cápsula B que contenía 2,4% de dióxido de titanio no se ajustaba tampoco a la especificación después de una exposición a la luz de aproximadamente 1,2 millones de lux/hora de iluminación general. Por el contrario, la cápsula C que contenía 3,6% de dióxido de titanio fue más estable y se ajustó a las especificaciones respecto a la apariencia y las cantidades totales de toda sustancia relacionada.

Tabla 6

muestra	iluminación (millones de lux/h)	Cantidad de sustancia relacionada (%)								apariciencia
		a	b	c	d	e	f	otros	total	
Cápsula A	0	0,13			0,04		0,04	0,07	0,28	blanco
	0,672	2,28	0,31	0,31	0,50	0,99	0,04	0,42	4,85	blanco amarillento
	1,248	3,52	0,49	0,52	0,68	1,61	0,04	0,68	7,54	Amarillo pálido
Cápsula B	0	0,15			0,02		0,04	0,07	0,28	blanco
	0,672	1,55	0,19	0,21	0,40	0,69	0,04	0,30	3,38	blanco
	1,248	2,38	0,33	0,35	0,54	1,10	0,04	0,40	5,14	blanco amarillento
Cápsula C	0	0,15			0,02		0,04	0,07	0,28	blanco
	0,672	1,29	0,16	0,16	0,35	0,54	0,04	0,23	2,77	blanco
	1,248	1,93	0,26	0,27	0,47	0,87	0,04	0,31	4,15	blanco
Control	0	0,13			0,04		0,04	0,07	0,28	blanco
	0,672	0,21			0,02		0,04	0,04	0,31	blanco
	1,248	0,16			0,02		0,04	0,04	0,26	blanco

#### Aplicabilidad industrial

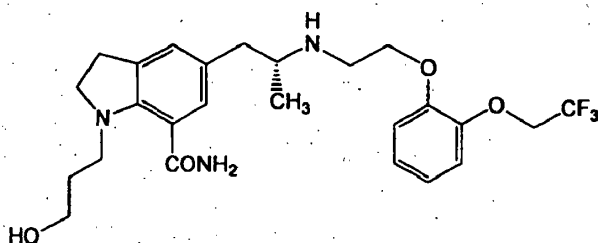
- 5 Las cápsulas de la presente invención tienen propiedades de manipulación adecuadas para procesos de fabricación, buena uniformidad de contenido y excelentes propiedades de disolución, y son altamente utilizable en la práctica como producto farmacéutico en forma de dosificación oral sólida para el tratamiento de la disuria. Las cápsulas de la presente invención tienen buenas propiedades de manipulación en el proceso de carga, alta precisión del contenido de ingrediente activo y estabildades. Por otra parte, las cápsulas de la presente invención tienen propiedades de disolución constantes y excelentes en un ensayo de disolución utilizando agua en el que el ingrediente activo es más difícilmente soluble y los productos farmacéuticos son más propensos a ser no bioequivalentes. En consecuencia, las cápsulas de la presente invención son extremadamente útiles como producto farmacéutico en forma de dosificación oral sólida para el tratamiento de la disuria.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una cápsula para el tratamiento de la disuria, que comprende:

(1) un gránulo preparado mediante granulación en húmedo de una mezcla de a) como ingrediente activo, un compuesto de indolina que tiene una actividad bloqueadora del adrenoceptor  $\alpha_1$  y representado por la fórmula:



b) D-manitol como carga; y c) almidón parcialmente pregelatinizado como disgregante; y (2) como componente añadido después de dicha granulación, d) estearato de magnesio al 0,5-2,0%, y e) laurilsulfato de sodio, donde la razón de laurilsulfato de sodio a estearato de magnesio es de 1:10 a 20:10 y; en donde el tiempo de disolución del 85% no es más de 15 minutos en un ensayo de disolución de acuerdo con el método 2 (método de paletas) de la Farmacopea Japonesa en una condición de uso de agua como medio de ensayo y una velocidad de paleta de 50 rpm.

2. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene de 0,1 a 2 partes de laurilsulfato de sodio basado en 1 parte de estearato de magnesio.

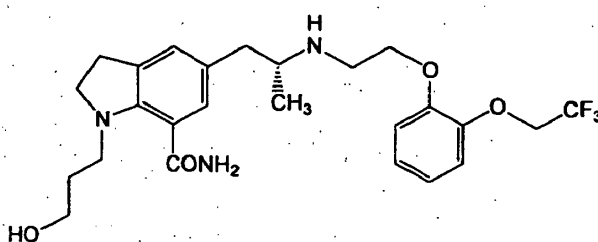
3. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cápsula es una cápsula con fotoprotección.

4. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la cápsula con fotoprotección comprende una cubierta de cápsula que contiene óxido de titanio.

5. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la disuria está asociada con el bloqueo organizado de la uretra, trastornos del nervio que controla la micción o el bloqueo funcional de la uretra.

6. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la disuria está asociada con hipertrofia de próstata, vejiga neurógena o un trastorno del tracto urinario inferior.

7. Un método para preparar una cápsula, que comprende las etapas de (1) granular a) un compuesto representado por la fórmula:



b) D-manitol y c) almidón parcialmente pregelatinizado mediante un proceso de granulación en húmedo; y 2) mezclar el granulo obtenido en la etapa (1), con d) estearato de magnesio al 0,5-2% y e) laurilsulfato de sodio, en donde la relación de laurilsulfato de sodio a estearato de magnesio es de 1:10 a 20:10.



FIG. 1

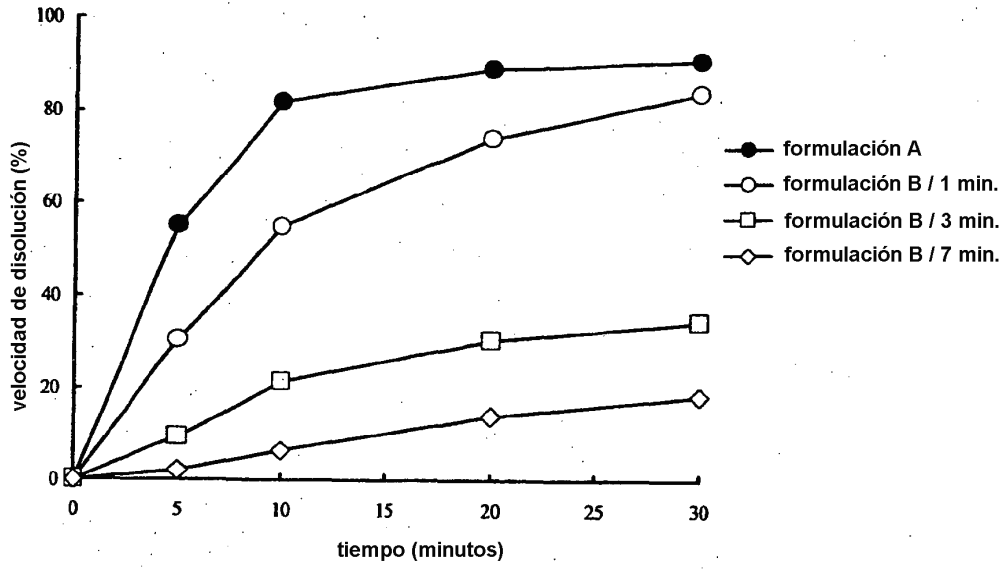


FIG. 2

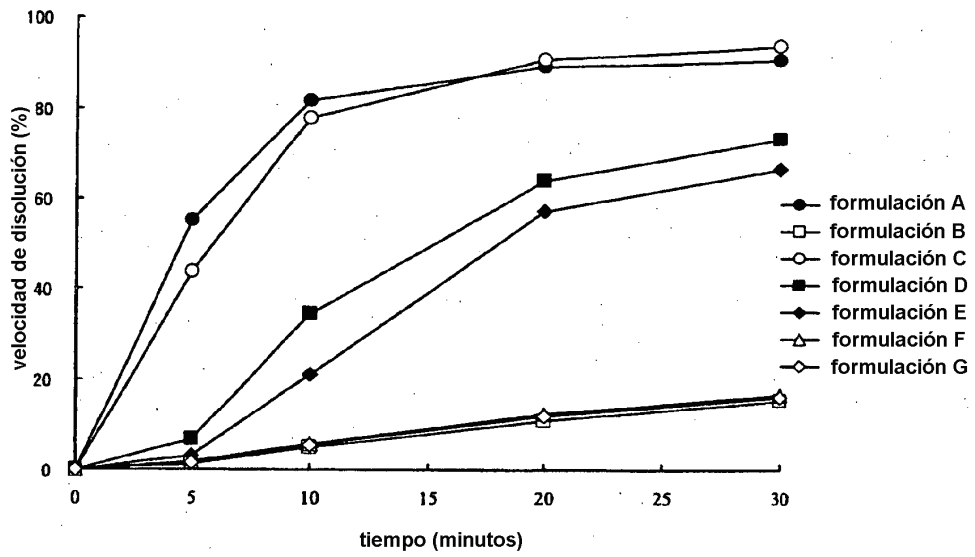


FIG. 3

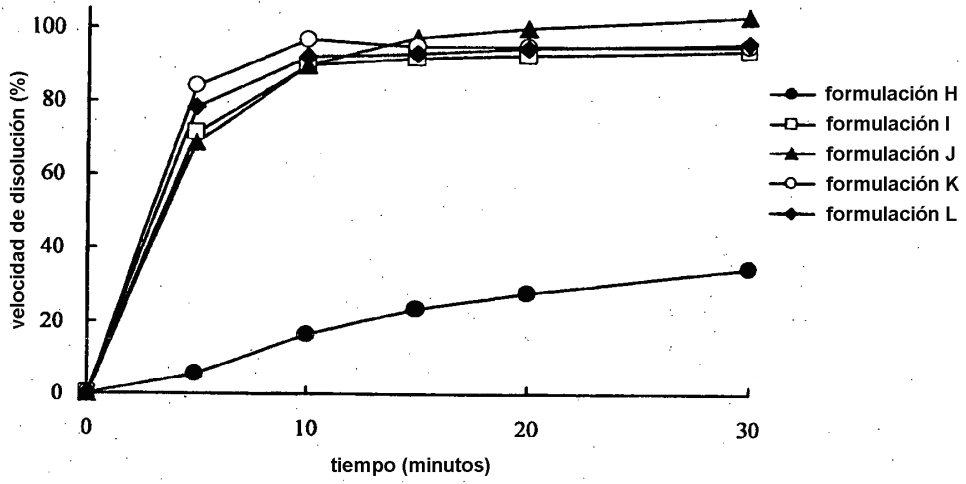


FIG. 4

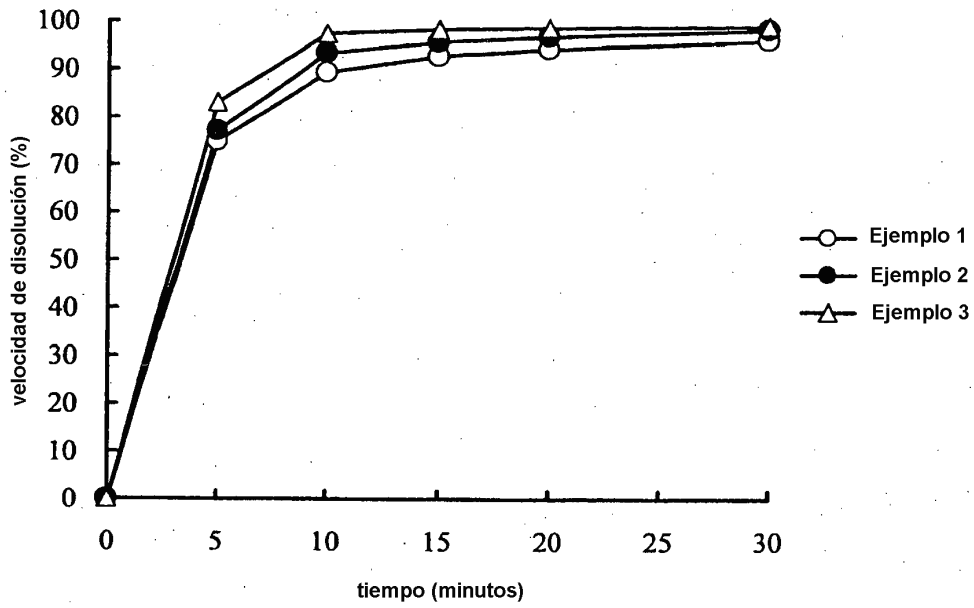


FIG. 5

