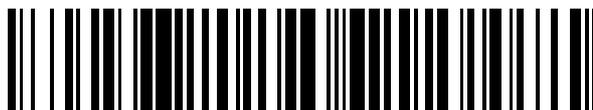


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 626**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

B01J 2/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61J 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2006 E 10175046 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2275088**

54 Título: **Método para producir gránulos**

30 Prioridad:

25.02.2005 JP 2005051732

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

11.11.2015

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**NAGAHARA, NAOKI;
ASAKAWA, NAOKI y
NONOMURA, MUNEO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 550 626 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 para producir gránulos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método para producir gránulos con variación reducida en el perfil de disolución de una sustancia biológicamente activa, y similar en el campo farmacéutico.

Técnica anterior

10 Entre las preparaciones farmacéuticas, las preparaciones administradas por vía oral son las formas de dosificación de uso más frecuente. En los últimos años, a la luz de la mejora de la calidad de vida, se han desarrollado muchos preparados administrados por vía oral cuyos efectos beneficiosos pueden ser sostenidos por una o dos dosis al día. Aunque hay algunas preparaciones capaces de sostener sus efectos beneficiosos por una o dos dosis al día, debido a las propiedades de sustancias biológicamente activas contenidas en las preparaciones, se han hecho muchos intentos por prolongar los efectos beneficiosos de las preparaciones farmacéuticas mediante la elaboración en la producción de las preparaciones. Para las preparaciones de liberación sostenida administradas por vía oral, diversos sistemas que incluyen la liberación controlada inducida mediante el control de la difusión de una sustancia biológicamente activa utilizando una película o matriz de liberación controlada, liberación controlada de una sustancia biológicamente activa inducida por la erosión de un material base, liberación controlada de una sustancia biológicamente activa dependiente de pH, y liberación controlada limitada en el tiempo para la liberación de una sustancia biológicamente activa después de un lapso de tiempo determinado se han desarrollado y aplicado. Puesto que una preparación de liberación sostenida administrada por vía oral se mueve a través del tracto digestivo, mientras que libera una sustancia biológicamente activa después de ser administrada, la variación en la velocidad de movimiento a través del tracto digestivo influencia la producción del efecto beneficioso de la preparación, y la influencia es diferente dependiendo de la forma de dosificación de la preparación. Se ha sabido que un gránulo fino o gránulo que se utiliza en múltiples unidades es generalmente menos influenciado por la velocidad de movimiento a través del tracto digestivo que un comprimido que se utiliza en una sola unidad.

25 Dado a que un gránulo convencional o preparación de gránulo fino que contiene una sustancia biológicamente activa a menudo tenía variación en el perfil de disolución (variación de disolución) entre las preparaciones o lotes, era difícil obtener de manera estable un gránulo o preparación de gránulo fino con un perfil de disolución deseable requerido para producir un efecto deseable. Por lo tanto, con el fin de suprimir la variación en el perfil de disolución, un gránulo o preparación de gránulo fino se vio obligado a ser producido en un intervalo muy estrecho de condiciones de producción.

30 Se conocen varios métodos para producir gránulos. Como uno de ellos, El documento patente 1 divulga un método para producir un polvo recubierto seco que tiene sustancialmente un diámetro de partícula de 500 μ m o menos y que tiene una propiedad de disolución controlada donde un núcleo granular fino es recubierto con al menos una sustancia biológicamente activa en combinación con un polímero soluble en agua. El documento US 5.389.380 describe un método para preparar una preparación farmacéutica de liberación sostenida que comprende un vehículo, un una capa de ingrediente efectivo que contiene un compuesto medicinal y un material termofusible como aglutinante que se forma alrededor de dicho vehículo y una capa de recubrimiento que contiene un agente de control de disolución no termofusible y un material termofusible como aglutinante de que se forma alrededor de dicha capa de ingrediente efectivo. El documento WO2004 / 052607A1 da a conocer un método para fabricar un pélet que incluye un núcleo y opcionalmente una o más capas que rodean el núcleo que se forma poniendo en contacto las partículas de polvo, adhiriéndolas entre sí y compactando por un movimiento de rodadura. El grado de densificación es controlado por la absorción de energía durante el movimiento de rodadura.

45 Los presentes inventores estudiaron métodos para producir gránulos que tienen un perfil de disolución estable, y como resultado, encontraron que la presente invención notablemente puede reducir la variación en los perfiles de disolución entre las preparaciones o lotes para proporcionar gránulos de forma estable con un perfil de disolución deseado. Finalmente se completó la presente invención. Es decir, la presente invención se refiere a un método para mejorar la variación en la disolución de una sustancia biológicamente activa a partir de gránulos que contienen la sustancia biológicamente activa

50 La frase "mejora de la variación en la disolución" como se utiliza en la presente memoria significa reducir la variación en el perfil de disolución (cambio en la tasa de disolución de una sustancia biológicamente activa de una preparación farmacéutica con el tiempo).

La tasa de disolución significa una proporción (porcentaje) de la cantidad disuelta de una sustancia biológicamente activa y la cantidad (contenido) de la sustancia biológicamente activa contenida en una preparación farmacéutica.

Documento patente 1: JP-A 5-92918

55

Descripción de la invención**Problemas que deben ser resueltos por la invención**

Un objeto de la presente invención es mejorar la variación en el perfil de disolución de un ingrediente farmacéutico activo a partir de gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa.

5 Medios para resolver el problema

La presente invención proporciona:

- [1] un método de granulación en lecho fluidizado centrífugo para gránulos de un ingrediente farmacéutico activo, que comprende pulverizar o espolvorear un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo que contiene una sustancia biológicamente activa a una velocidad de pulverización o espolvoreo de aproximadamente 90 mg/min o más por 1 g de los núcleos mientras se pulveriza un líquido aglutinante a los núcleos, donde un peso total de alimentación (es decir una suma del peso de los núcleos y el peso del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo) por área unitaria para una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo es aproximadamente 1,5 g/cm² o más; donde la relación de (velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo por 1 g de los núcleos)/(velocidad lineal) es de 0,27 a 2 mg/m;
- [2] el método de acuerdo al punto [1] anterior, donde la velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo es de 90 a 250 mg/min;
- [3] el método de acuerdo al punto [1] anterior, donde el peso de alimentación total por área unitaria para una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo es de 1,5 a 6 g/cm²; y
- [4] un gránulo obtenido mediante el método de granulación de acuerdo al punto [1] anterior.

Efecto de la invención

El método para mejorar la variación en la disolución de una sustancia biológicamente activa de la presente invención, en un proceso para producir gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa, puede llevar a una reducción en la variación en el perfil de disolución de la sustancia biológicamente activa, y de ese modo se ve facilitado un diseño de una preparación farmacéutica capaz de mantener de forma estable una concentración en sangre eficaz de un fármaco. Por lo tanto, de acuerdo a la presente invención, es posible producir gránulos que tienen un perfil de disolución estable sin un intervalo muy estrecho de condiciones de producción, para escalar fácilmente en aumento la producción para la aplicación a escala industrial, y para garantizar una calidad constante de los gránulos producidos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La sustancia biológicamente activa utilizada en la presente invención puede ser un fármaco que tiene baja toxicidad. La sustancia biológicamente activa se mezcla y se granula con un vehículo aceptable para uso farmacéutico de acuerdo a un método conocido per se para producir gránulos. Los gránulos obtenidos pueden administrarse en forma segura por vía oral directamente como una preparación granular o después de que se formulan en una cápsula, un comprimido, un comprimido de desintegración oral, una preparación de liberación sostenida o similar.

El término "gránulos" como se utiliza en la presente memoria se refiere a gránulos que tienen un diámetro de partícula promedio de 500 μm a 5 μm, preferentemente 100 μm a 3 μm, y más preferentemente 100 μm a 2 μm. Los gránulos finos prescritos en "Minimum Requirement for Antibiotic products of Japan, 1993" (una preparación de gránulos de los que el 95% o más puede pasar a través de un tamiz de malla de 500 μm) también están incluidos en los "gránulos" mencionados más arriba.

Debido a que un objeto de la presente invención es mejorar la variación en el perfil de disolución de un ingrediente farmacéutico activo a partir de gránulos que contienen una sustancia biológicamente activa, la presente invención puede utilizarse para producir gránulos que necesitan dicha mejora. Por ello, la sustancia biológicamente activa utilizada en la presente invención puede ser una sustancia biológicamente activa que tiene variación en el perfil de disolución entre las producciones o lotes que se requiere que sean controlados. Los ejemplos de la sustancia biológicamente activa incluyen, pero no se limitan a, fármacos para el sistema nervioso central, fármacos para el sistema circulatorio, fármacos para el sistema respiratorio, fármacos para el sistema digestivo, antibióticos, fármacos para el sistema metabólico, vitaminas y antiácidos. Varias clases (dos o tres tipos) de las sustancias biológicamente activas pueden ser utilizadas.

Otros ejemplos de la sustancia biológicamente activa incluyen imidazol compuestos o sales de los mismos tal como Lansoprazol o una forma ópticamente activa del mismo como se describe más adelante, particularmente compuestos de bencimidazol, y inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) tal como derivados de imidazol o sales de los mismos, o formas ópticamente activas de los mismos.

- 5 Los ejemplos del vehículo aceptable para uso farmacéutico que pueden utilizarse para la producción de gránulos de la presente invención incluyen diversos vehículos orgánicos o inorgánicos convencionalmente utilizados como materiales farmacéuticos, y los ejemplos específicos del mismo incluyen excipientes, lubricantes, ligantes, disgregantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas. Además, los aditivos convencionales tal como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, acidulantes, agentes espumantes y saborizantes pueden ser utilizados opcionalmente.
- Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico liviano y óxido de titanio.
- 10 Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, éster de ácido graso y sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico.
- Los ejemplos del ligante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano, y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
- 15 Los ejemplos del disgregante incluyen (1) crospovidona, (2) disgregantes denominados como super-disgregantes tal como croscarmelosa de sodio (fabricada por FMC-Asahi Kasei Co.), carmelosa de calcio (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd.), (3) carboximetil almidón de sodio (por ejemplo, fabricado por Matsutani Chemical Industry Co. Ltd.), (4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo, fabricada por Sin-Etsu Chemical Co. Ltd., y (5) almidón de maíz. La "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene la denominación química homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluyendo homopolímero de polivinil pirrolidona (PVPP) y 1-vinil-2-pirrolidinona, y los ejemplos específicos de la misma incluyen KOLIDON CL (nombre comercial; fabricada por BASF Co.), POLYPLASDONE XL (nombre comercial; fabricada por ISP Co.), POLYPLASDONE XL-10 (nombre comercial; fabricada por ISP Co.) y POLYPLASDON E INF-10 (nombre comercial; fabricada por ISP Co.).
- 20 Los ejemplos del "polímero soluble en agua" incluyen polímeros solubles en agua y solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa (en adelante abreviado como HPC, en algunos casos) y polivinil pirrolidona], y polímeros solubles en agua e insolubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante abreviado como HPMC, en algunos casos)], metil celulosa y carboximetilcelulosa sódica, poliácido de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio y goma aguar.
- 25 Los ejemplos del "sal inorgánica básica" incluyen sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio, preferentemente sales inorgánicas básicas de magnesio y / o calcio, y más preferentemente sales inorgánicas básicas de magnesio. Los ejemplos de sal inorgánica básica de sodio incluyen carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio y fosfato hidrógeno disódico. Los ejemplos del sal inorgánica básica de potasio incluyen carbonato de potasio y carbonato hidrógeno de potasio. Los ejemplos de sal inorgánica básica de magnesio incluyen carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética $[Mg_3Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ y hidróxido de aluminio / magnesio, preferentemente carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio e hidróxido de magnesio. Los ejemplos de sal inorgánica básica de calcio incluyen carbonato de calcio precipitado e hidróxido de calcio.
- 30 Los ejemplos del "antiséptico" incluyen ésteres de ácido parahidrobenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.
- Los ejemplos de "antioxidante" incluyen sulfito, ácido ascórbico y α -tocoferol.
- 40 Los ejemplos de "colorante" incluyen colorantes comestibles tal como amarillo No. 5 comestible, rojo No. 2 comestible y azul No. 2 comestible; pigmentos de laca comestibles y óxido férrico.
- Los ejemplos de "edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina.
- Los ejemplos de "acidulante" incluyen ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico y ácido málico.
- Los ejemplos de "agente espumante" incluyen bicarbonato de sodio.
- 45 El "saborizante" puede ser sintético o natural, y los ejemplos del mismo incluyen saborizantes de limón, lima, naranja, mentol y fresa.
- El contenido del excipiente en el gránulo no es particularmente limitado y el mismo es, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 99,9% en peso, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 95% en peso.
- 50 El contenido del lubricante en el gránulo no es particularmente limitado y el mismo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2% en peso.
- El contenido del ligante en el gránulo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso,

preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso.

El contenido del disgregante en el gránulo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 25% en peso.

5 El contenido del polímero soluble en agua en el gránulo es, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de 1 a aproximadamente 30% en peso.

El contenido del sal inorgánica básica en el gránulo es, por ejemplo, de 0,1 a 30% en peso, preferiblemente de 1 a 20% en peso.

10 El contenido del antiséptico, antioxidante, colorante, edulcorante, acidulante, agente espumante y saborizante en el gránulo se determinan opcionalmente y por ejemplo, son cada uno de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 3% en peso.

15 Los gránulos producidos por el método de la presente invención pueden formularse en preparaciones administradas por vía oral de acuerdo a un método conocido per se, por ejemplo, añadiendo los vehículos mencionados más arriba tal como excipiente, disgregante, ligante y lubricante a la sustancia biológicamente activa, granulando la mezcla por moldeo por compresión o similar, y a continuación recubriendo opcionalmente los gránulos obtenidos por un método conocido per se para el propósito de enmascaramiento del sabor, recubrimiento entérico o de liberación sostenida. Cuando los gránulos se formulan en preparaciones con recubrimiento entérico, una capa intermedia puede estar provista entre una capa entérica y una capa que contiene el fármaco para el propósito de separación de ambas capas por un método conocido per se.

20 Los gránulos preferibles a los que es aplicable el método de producción de la presente invención son gránulos recubiertos.

25 El término "recubierto" como se utiliza en la presente memoria no sólo significa que toda la superficie de un gránulo núcleo (que incluye un núcleo de grano fino; en lo sucesivo, el "gránulo núcleo" puede ser referido como un "grano núcleo") que es objeto de recubrimiento se recubre, sino también significa que la superficie de un gránulo núcleo es parcialmente recubierta o un agente de recubrimiento es adsorbido o es absorbido a la superficie de un gránulo núcleo.

El gránulo núcleo puede contener una sustancia biológicamente activa como un ingrediente farmacéutico activo. Alternativamente, el núcleo puede contener una sustancia biológicamente activa porque la liberación del fármaco puede controlarse permitiendo que una capa de recubrimiento contenga el ingrediente farmacéutico activo.

30 El gránulo núcleo es preferentemente esférico con el fin de reducir la variación de recubrimiento, así como aumentar la cantidad de recubrimiento.

El término "esférico" como se utiliza en la presente memoria significa una forma que tiene una superficie curva que incluye una forma que tiene secciones transversales elipsoidales, una forma de berenjena y una forma de gotita así como una forma perfectamente esférica.

35 El diámetro de partícula del gránulo núcleo puede ser sustancialmente 5000 μm o menos, y por ejemplo, el mismo es aproximadamente de 50 a 5000 μm , preferentemente de 100 a 3000 μm , y más preferentemente de 200 a 2000 μm .

Un ejemplo del gránulo núcleo que tiene el diámetro de partícula mencionado más arriba incluye un gránulo (un gránulo de un ingrediente farmacéutico activo) obtenido mezclando la sustancia biológicamente activa mencionada más arriba y el vehículo farmacológicamente aceptable mencionado más arriba y granulando después la mezcla.

40 Un agente de recubrimiento utilizado para recubrir no es particularmente limitado, y por ejemplo, el mismo se prepara mezclando y dispersando una o más sustancias seleccionadas de sustancias de hidrofóbicas, excipientes de plástico y sustancias poliméricas entéricas en un alcohol inferior tal como etanol, agua o un disolvente mixto de los mismos. Un líquido de recubrimiento de celulosa de etilo, un copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo, un copolímero metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o similar puede ser también utilizado.

45 Los ejemplos de la sustancia hidrofóbica incluyen celulosa de etilo, copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de metilo, copolímero metacrílico de aminoalquilo y polímeros de carboxivinilo.

Los ejemplos del excipiente plastificante incluyen citrato de trietilo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, cetanol, aceite de ricino endurecido, aceite de colza endurecido y cera de carnauba.

50 Los ejemplos del sustancia polimérica entérica incluyen copolímeros de metacrilato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y ácido acético, celulosa ácido ftálico.

El recubrimiento puede realizarse por un método de recubrimiento convencional, y por ejemplo, el recubrimiento por pulverización puede ser realizado por un método de recubrimiento de lecho fluidizado o similar. Además, el sólido

recubierto obtenido de ese modo puede ser moldeado por compresión para producir el gránulo de la presente invención.

5 En la producción del gránulo recubierto, un vehículo inerte tal como NONPAREIL [NONPAREIL-101, (diámetro de partícula 850-710, 710-500, 500-355 μm), NONPAREIL-103 (diámetro de partícula 850-710, 710-500, 500- 355 μm) o NONPAREIL-105 (diámetro de partícula 710-500, 500-355, 300-180 μm), fabricado por Freund Co.] o CELPHERE [CP-507 (diámetro de partícula 500-710 μm) y CP-305 (partícula diámetro de 300-500 μm), fabricado por Asahi Kasei Co.] se puede usar como un núcleo.

10 Los núcleos del vehículo inerte se pueden pulverizar con un líquido mixto que contiene un polímero soluble en agua y una sustancia biológicamente activa para obtener gránulos recubiertos (gránulos de un ingrediente farmacéutico activo).

El líquido mixto puede ser una solución o dispersión. El líquido mixto se puede preparar utilizando agua, un disolvente orgánico tal como etanol, o una mezcla de los mismos.

15 Los ejemplos del polímero soluble en agua incluyen polímeros solubles en agua y solubles en etanol tal como hidroxipropilcelulosa (en adelante abreviado como HPC, en algunos casos) y polivinil pirrolidona; y polímeros solubles en agua e insolubles en etanol tal como hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante abreviado como HPMC, en algunos casos), metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato sódico y goma agar. La propiedad de disolución del fármaco puede ser controlada mediante el uso de polímero soluble en agua y soluble en etanol en combinación con el polímero soluble en agua e insoluble en etanol, o utilizando los polímeros solubles en agua que tienen diferente viscosidad juntos.

20 La concentración del polímero soluble en agua en el líquido mixto varía dependiendo de las proporciones del fármaco y aditivos que deben utilizarse, y la misma es habitualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso.

La capa de recubrimiento que contiene el fármaco contiene un aditivo tal como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (en adelante abreviado como L-HPC, en algunos casos) o similar para mejorar la concentración del gránulo.

25 Los ejemplos de aditivo incluyen excipientes tal como lactosa, almidón de maíz, sacarosa, talco, celulosa cristalina, manitol, dióxido de silicio coloidal, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y L-cisteína; ligantes tal como almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado parcial, metil celulosa, carboximetilcelulosa, polivinil pirrolidona, pululano, dextrina y goma arábiga; disgregantes tal como carboximetilcelulosa de calcio, almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada y polivinil pirrolidona insoluble reticulada; y colorantes tal como óxido de titanio, óxido férrico y tinte de alquitrán. Dos o más tipos de estos aditivos pueden usarse en combinación.

30

El contenido del polímero soluble en agua tal como HPC y/o HPMC en la capa de recubrimiento puede estar dentro de un intervalo de contenidos en el que el polímero soluble en agua puede controlar la propiedad de disolución del fármaco a partir del gránulo, y por ejemplo, la misma es de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso.

35 La propiedad de disolución del fármaco puede controlarse seleccionando el grado de viscosidad y el contenido del polímero soluble en agua tal como HPC y/o HPMC, y la relación entre el polímero soluble en agua y soluble en etanol (por ejemplo HPC) y el polímero soluble en agua e insoluble en etanol (por ejemplo HPMC). La propiedad de disolución del fármaco puede controlarse en forma apropiada con siendo poco afectada por un líquido para disolver el fármaco.

40 La proporción de la capa de recubrimiento y el gránulo núcleo puede seleccionarse dentro de un intervalo de proporciones en las que la propiedad de disolución de la sustancia biológicamente activa puede controlarse, y por ejemplo, la misma es aproximadamente 5 a 400 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo. Sin embargo, la proporción no se limita a la misma.

45 La capa de recubrimiento puede consistir en capas plurales, y al menos una capa de las capas de recubrimiento plurales puede contener la sustancia biológicamente activa.

50 En este caso, la proporción de mezcla o el grado de viscosidad del polímero soluble en agua se pueden seleccionar para la formación de cada capa de recubrimiento, o el contenido de la sustancia biológicamente activa en cada capa de recubrimiento se puede cambiar de forma secuencial o por etapas mediante recubrimiento secuencial con líquidos mezclados que contienen diferentes proporciones de la sustancia biológicamente activa u otros aditivos. Además, una película de recubrimiento inerte (capa de recubrimiento intermedia) puede estar formada entre las respectivas capas por un método conocido para bloquear las respectivas capas que contienen la sustancia biológicamente activa.

Cuando se mezclan una pluralidad de sustancias biológicamente activas que tienen escasa compatibilidad, los respectivos líquidos mezclados se pueden utilizar simultáneamente o por separado para recubrir el núcleo.

Otro método para producir el gránulo recubierto (el gránulo del ingrediente farmacéutico activo) puede comprender

pulverizar o espolvorear un material de pulverización o espolvoreo preparado mezclando la sustancia biológicamente activa y/o aditivos mientras se pulveriza una solución o una dispersión que contiene el polímero soluble en agua sobre el núcleo (por ejemplo el vehículo inerte mencionado más arriba).

- 5 Cuando la sustancia biológicamente activa es incorporada en el material de pulverización o espolvoreo, la solución o dispersión que contiene el polímero soluble en agua puede o no contener la sustancia biológicamente activa. Utilizando este método, la capa de recubrimiento puede formarse mediante una simple operación del material de pulverización o espolvoreo.

El diámetro de partícula promedio del material de pulverización o espolvoreo es habitualmente aproximadamente 100 mm o menos, preferentemente aproximadamente 50 mm o menos.

- 10 Los gránulos recubiertos obtenidos mediante la pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo además puede recubrirse con una o más capas. Los gránulos recubiertos obtenidos mediante la pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo contienen la sustancia biológicamente activa, y si los gránulos recubiertos son además recubiertos, las capas adicionales también pueden contener la sustancia biológicamente activa.

- 15 Además, una película de recubrimiento inerte (capa de recubrimiento intermedia) puede formarse entre las respectivas capas mediante un método conocido para bloquear las respectivas capas que contienen el fármaco.

la granulación se realiza recubriendo el núcleo con el líquido mixto o el material de pulverización o espolvoreo mediante el método mencionado más arriba. La temperatura de granulación está dentro de un intervalo de temperatura en el que la estabilidad de la sustancia biológicamente activa no es deteriorada.

- 20 Cuando la estabilidad de la sustancia biológicamente activa es alta, la temperatura del líquido mixto o el material de pulverización o espolvoreo habitualmente no necesita ajustarse particularmente y la granulación habitualmente puede realizarse a una temperatura de 1 a 30°C.

Los gránulos son producidos por un método de granulación en lecho fluidizado centrífugo utilizando una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo.

- 25 Un ejemplo de la máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo incluye, pero no se limita a, un granulador CF fabricado por Freund Co.

La presente invención se basa en el hallazgo de que la variación en el perfil de liberación de un fármaco puede reducirse en un proceso para producir el gránulo. Particularmente en el caso en que un gránulo núcleo es recubierto con un material de pulverización o espolvoreo mediante un método de granulación en lecho fluidizado centrífugo en una escala industrial, el objetivo de la presente invención de reducir la variación en el perfil de liberación de un fármaco a partir de gránulos puede lograrse controlando el peso de alimentación (es decir una suma del peso de los núcleos y el peso de un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo), la velocidad de pulverización o espolvoreo de un material de pulverización o espolvoreo o la velocidad de rotación de un rotor durante la granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo.

- 35 Es decir, la presente invención también proporciona:

- (1) un método de granulación en lecho fluidizado centrífugo para gránulos de un ingrediente farmacéutico activo, que comprende pulverizar o espolvorear un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo que contiene una sustancia biológicamente activa a una velocidad de pulverización o espolvoreo de aproximadamente 90 mg/min o más por 1 g de los núcleos mientras se pulveriza un líquido aglutinante a los núcleos; donde un peso total de alimentación por área unitaria máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo es aproximadamente 1,5 g/cm² o más; donde la relación de (velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo por 1 g de los núcleos)/(velocidad lineal) es de 0,27 a 2 mg/m;
- 40
- (2) el método de acuerdo al punto (1) anterior, donde la velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo es de aproximadamente 90 a aproximadamente 250 mg/min;
- 45
- (3) el método de acuerdo al punto (1) anterior, donde el material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo se pulveriza o espolvorea en una cantidad de dos veces o más el peso de los núcleos;
- (4) el método de acuerdo al punto (1) anterior, donde el material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo es una mezcla de una sustancia biológicamente activa, una sal inorgánica básica, un aglutinante, un disgregante y un excipiente;
- 50
- (5) el método de acuerdo al punto (1) anterior, donde el núcleo es un gránulo esférico de lactosa y/o celulosa cristalina;

- (6) el método de acuerdo al punto (1) anterior, donde el peso de alimentación total por área unitaria para una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo es aproximadamente 6 g/cm^2 o menos.

5 El método de granulación en lecho fluidizado centrífugo en general comprende permitir que los gránulos esféricos o núcleos realicen movimientos planetarios con fuerza centrífuga producida por la rotación de un rotor y aire de rendija, y agua de pulverización o una solución que contiene un líquido aglutinante sobre las superficies de los gránulos esféricos o núcleos, mientras se recubren las superficies de los gránulos esféricos o núcleos con un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo. De acuerdo al método de granulación en lecho fluidizado centrífugo, pueden obtenerse gránulos esféricos que tienen alta esfericidad y distribución de diámetro de partículas estrecho.

Los ejemplos del "núcleo" que deben utilizarse incluyen gránulos obtenidos mezclando y granulando la sustancia biológicamente activa mencionada más arriba y el antes mencionado vehículo farmacológicamente aceptable, y el vehículo inerte anteriormente mencionado. El vehículo inerte se utiliza preferentemente como el núcleo cuando la sustancia biológicamente activa está contenida en la pulverización.

- 15 Los ejemplos del "líquido aglutinante" incluyen una solución y una dispersión que contiene el polímero soluble en agua mencionado más arriba.

Los ejemplos del "material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo" incluyen una sustancia biológicamente activa en polvo tal como está, y la pulverización en polvo mencionada más arriba y se prepara mezclando una sustancia biológicamente activa y/o aditivos.

- 20 La pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo habitualmente está controlada por el peso de pulverización o espolvoreo por minuto dependiendo de la clase de una máquina de pulverización o espolvoreo, y el mismo se pulveriza o espolvorea a aproximadamente 90 mg/min o más, preferentemente de aproximadamente 90 a aproximadamente 250 mg/min , más preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg/min , y particularmente de aproximadamente 120 a aproximadamente 160 mg/min por 1 g de los núcleos. La velocidad de pulverización o espolvoreo preferentemente es aproximadamente $1,5$ a aproximadamente 5 veces más alta que la velocidad de pulverización o espolvoreo utilizada para producir gránulos recubiertos convencionales.

- 30 Aunque la pulverización o espolvoreo puede comenzarse a la velocidad mencionada más arriba, habitualmente la velocidad de pulverización o espolvoreo pueden incrementarse gradualmente a partir de una velocidad baja hasta la velocidad mencionada más arriba. La velocidad de pulverización o espolvoreo puede ser levemente incrementada o reducida durante la etapa de pulverización.

- 35 Las materias primas son alimentadas a una parte del rotor de la máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo, y el peso de alimentación total de las materias primas por área unitaria para la máquina es aproximadamente 6 g/cm^2 o menos (preferentemente de aproximadamente $1,5$ a aproximadamente 6 g/cm^2), más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 g/cm^2 . El "peso de alimentación total" significa el peso total de todas las materias primas para producir el gránulo, por ejemplo una suma del peso de los núcleos y el peso del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo.

- 40 Debido a que el estrés de cizallamiento es bajo durante la granulación y por lo tanto la variación en el perfil de liberación del fármaco no se produce cuando el peso de alimentación total es pequeño en el método de granulación en lecho fluidizado centrífugo, es decir, cuando se utiliza una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo de pequeño tamaño (el peso de alimentación total por área unitaria es menor que aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^2$), la presente invención se aplica al método de granulación en lecho fluidizado centrífugo utilizando una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo de tamaño medio o más grande (el peso de alimentación total por unidad es aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^2$ o más).

- 45 El material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo se pulveriza o espolvorea en una cantidad de $0,1$ veces o más, preferentemente $0,5$ a 5 veces, más preferentemente de 1 a 4 veces el peso de los núcleos.

- 50 Para el método de granulación en lecho fluidizado centrífugo, los núcleos son alimentados a una parte del rotor de una máquina y luego son fluidizados mediante la rotación del rotor. Si bien es una velocidad de rotación del rotor depende del tamaño de una máquina, una velocidad en la circunferencia externa del rotor (velocidad lineal) no depende del tamaño de una máquina y una velocidad lineal preferible se determina en función del tipo de un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo. Por ejemplo, la velocidad lineal deseada para algún material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo es 300 m/min o menos, pero no se limita a la misma. Una velocidad lineal preferente también se determina dependiendo de la velocidad de pulverización o espolvoreo de un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo. En otras palabras, la velocidad de pulverización o espolvoreo de un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo y una velocidad lineal son complementarias entre sí, y se determina una relación preferente entre las mismas (velocidad de pulverización o espolvoreo de (un material de

pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo por 1 g de los núcleos)/(velocidad lineal)). Por ejemplo, la relación de velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo /velocidad lineal está en el intervalo de 0,27 a 2, preferentemente de 0,35 a 1,5, y más preferentemente de 0,45 a 1.

5 Aunque cuando un peso de alimentación y/o una velocidad de pulverización o espolvoreo de la pulverización o espolvoreo se seleccionan como se describe más arriba en la granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo, el objetivo de la presente invención de reducir la variación en el perfil de liberación de un fármaco a partir de un gránulo puede lograrse sin utilizar "el método que comprende calentar la temperatura de gránulos a aproximadamente 50°C o más y mantener los gránulos a dicha temperatura durante aproximadamente 1 minuto o más" de la presente invención, estos métodos pueden combinarse.

10 Los gránulos recubiertos obtenidos como se describe más arriba pueden secarse y después tamizarse para obtener gránulos recubiertos secos que tienen un diámetro de partícula uniforme. Un ejemplo del tamiz que debe utilizarse es un tamiz redondo con un tamaño de malla de 12 (1400 mm).

El secado se realiza a aproximadamente 40°C, por ejemplo, secando al vacío, pero no se limita a ello.

15 Los gránulos obtenidos de ese modo (gránulos de un ingrediente farmacéutico activo, gránulos que tienen capas de recubrimiento intermedias, y similar) puede estar opcionalmente recubiertos por un método convencional para el propósito de enmascaramiento del sabor, recubrimiento entérico, recubrimiento gástrico o similar.

20 Los ejemplos de un agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa de etilo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Prulonic F68, aceite de castor, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante, abreviado como HP-55), succinato acetato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, carboximetilcelulosa, acetato de polivinil acetal dietilamino, goma laca, ceras, y tintes tal como talco, óxido de titanio y óxido de hierro

25 En el caso de utilizar PPI como sustancia biológicamente activa, es particularmente deseable recubrir los gránulos con un recubrimiento entérico. Los ejemplos del material de la capa de recubrimiento entérico deseable incluyen ftalato de acetato de celulosa (PAC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa [HP-55 y HP-50 (nombres comercial; fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)], succinato acetato de hidroximetilcelulosa [HPMCAS (nombre comercial; fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)], Copolímeros de metacrilato de metilo - ácido metacrílico [EUDRAGIT L100 (Copolímero de ácido metacrílico L) o EUDRAGIT S100 (Copolímero de ácido metacrílico S), nombres comerciales; fabricado por Roehm Co.], y copolímeros de ácido metacrílico- acrilato de etilo [EUDRAGIT L30D-55 (Copolímero de ácido metacrílico LD, nombre comercial; fabricado por Roehm Co.), COLICOAT MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF Co.), y POLYKID PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industry Co.)].

La capa de recubrimiento puede consistir en múltiples capas, como se describe más arriba. En el caso de recubrimiento con una pluralidad de capas, el tiempo para el calentamiento puede ser antes, durante o después de la etapa de recubrimiento de cada capa.

35 En el caso del secado de los gránulos después de la etapa de recubrimiento, el tiempo de calentamiento puede ser antes, durante o después del secado.

En el caso de aplicar el método de producción de la presente invención a la producción de gránulos recubiertos, la temperatura deseable para el calentamiento y el tiempo deseable para el mantenimiento de los gránulos a dicha temperatura después del calentamiento son los mismos que se describen más arriba.

40 Los gránulos recubiertos más preferibles a los que es aplicable el método de producción de la presente invención son gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa.

45 El control de la liberación de la sustancia biológicamente activa en los "gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa" se logra recubriendo los gránulos que contienen la sustancia biológicamente activa con una película capaz de controlar la liberación de la sustancia biológicamente activa, o dispersar la sustancia biológicamente activa en una matriz de liberación controlada. "Los gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa" incluyen gránulos recubiertos con una película de recubrimiento entérica convencional que se disuelve a aproximadamente pH 5,5.

50 La "película de recubrimiento de liberación controlada" como se utiliza en la presente memoria se refiere a una película que tiene una función de retrasar o sostener la liberación de la sustancia biológicamente activa durante un tiempo más largo que una película de recubrimiento entérica convencional que se disuelve a aproximadamente pH 5,5, incluyendo una película de recubrimiento soluble dependiente del pH que se disuelve en una región de pH superior o una película de difusión controlada que no se disuelve por sí misma y libera la sustancia biológicamente activa a través de poros formados en la película; y no incluye una película de recubrimiento entérica convencional que se disuelve a aproximadamente pH 5,5 y libera la sustancia biológicamente activa disolviéndose rápidamente en el jugo intestinal. El pH como se utiliza en la presente memoria se refiere al pH ajustado con una solución McIlvaine o solución Clark-Lubs. De aquí en adelante el pH de una película que se disuelve en forma dependiente del pH se

refiere al pH mencionado más arriba.

La película de recubrimiento de la "película de recubrimiento de liberación controlada" incluye una capa de recubrimiento que tiene un espesor más grande, así como una capa de recubrimiento en forma de película, y además, una capa de recubrimiento que cubre casi todas las partes de los gránulos núcleo interno o capas aunque las porciones parcialmente descubiertas permanecen así como una capa de recubrimiento que cubre perfectamente los gránulos núcleo internos o capas (una película de recubrimiento que cubre al menos 80% o más, preferentemente la totalidad de la superficie de los gránulos núcleo internos o capas).

Cuando se administra por vía oral una preparación farmacéutica que contiene dichos gránulos con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa, la absorción de la sustancia biológicamente activa a través del tracto digestivo es controlada por cualquiera de los dos sistemas que se aprovechan (1) una liberación controlada de la sustancia biológicamente activa por medio de los gránulos de liberación controlada y (2) tiempo de residencia prolongado de los gránulos en el tracto digestivo por medio de un polímero formador de gel, o una combinación de estos sistemas. Cuando los gránulos que contienen el polímero formador de gel se administran por vía oral, el polímero formador de gel absorbe rápidamente el agua en el tracto digestivo para formar un gel adhesivo, y entonces, el gel se mueve lentamente a través del tracto digestivo, manteniendo los gránulos en la superficie o dentro. Durante el movimiento, la liberación de la Sustancia biológicamente activa es controlada, la sustancia biológicamente activa se libera de los gránulos en forma continua o por pulsos en una manera controlada, y en consecuencia, se logra absorción sostenida y efecto beneficioso sostenido.

El sistema mencionado más arriba que permite que una concentración terapéuticamente eficaz sea sostenida mediante el control de la liberación durante un largo plazo no sólo tiene la ventaja de reducir el número de dosis, sino también las ventajas de una terapia eficaz en una dosis baja, alivio de los efectos secundarios causados por el aumento de la concentración en sangre, y similar.

El uso del método de producción de gránulos de la presente invención permite el sistema de liberación controlada mencionado más arriba para trabajar sin variación entre los preparados o lotes y, por tanto, un perfil de disolución deseado se puede obtener de forma estable.

El polímero formador de gel puede ser cualquier polímero siempre y cuando el mismo forme un polímero altamente viscoso rápidamente en contacto con agua y prolongue la residencia de la sustancia biológicamente activa en el tracto digestivo. El polímero formador de gel preferible tiene una viscosidad de 3.000 mPas o más en solución acuosa al 5% a 25 °C. Además, normalmente es preferible que el polímero formador de gel tenga un peso molecular de 400.000 a 10.000.000.. El polímero formador de gel es adecuadamente polvo, granular o granular fino para el propósito de la formulación. Los ejemplos del polímero formador de gel incluyen óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), Coagulante POLYOX WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], hidroxipropilmetilcelulosa [HPMC, METLOSE 90SH10000, METLOSE 90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin Etsu Chemical Co., Ltd.], carboximetilcelulosa (CMC-Na, SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímeros de carboxivinilo (HIVISWAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOLE 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio y pectina. Estos polímeros se pueden usar solos, o los polvos de al menos dos de los polímeros pueden ser utilizados como una mezcla en una relación apropiada. Entre ellos, PEO, HPMC, HPC, CMC-Na y polímeros de carboxivinilo pueden utilizarse preferentemente como el polímero formador de gel.

Un ejemplo preferente del gránulo con liberación controlada de la sustancia biológicamente activa incluye un gránulo preparado mediante el recubrimiento de un gránulo núcleo que contiene al menos una sustancia biológicamente activa con una película de liberación controlada. Para la preparación de un gránulo recubierto en seco, un gránulo obtenido mediante el recubrimiento de un vehículo inerte tal como NONPAREIL [NONPAREIL-101 (diámetro de partícula, 850-710, 710-500, 500-355 mm), NONPAREIL-103 (diámetro de partícula; 850 -710, 710 a 500, 500 a 355 mm), NONPAREIL-105 (diámetro de partícula, 710-500, 500-355, 300-180 mm), fabricado por Freund Co.] o CELPHERE [CP-507 (diámetro de partícula; 500-710 mm) o CP-305 (diámetro de partícula; 300-500 mm), fabricada por Asahi Kasei Co.) como un núcleo con la sustancia biológicamente activa, o una partícula preparada por granulación de la sustancia biológicamente activa y el vehículo tal como un excipiente convencionalmente utilizado para producir preparados farmacéuticos puede utilizarse como un gránulo núcleo. Tales gránulos núcleo se pueden producir, por ejemplo, por el método descrito en el documento JP-A 63-301.816.

Por ejemplo, cuando un gránulo núcleo se obtiene mediante el recubrimiento de un núcleo de un vehículo inerte con la sustancia biológicamente activa, los gránulos núcleo que contienen la sustancia biológicamente activa se pueden preparar por granulación en húmedo usando una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF-mini, CF-360, Fabricada por Freund Co.) o una máquina de granulación en lecho fluidizado de volteo (POWREX MP-10), pero no se limita a las mismas. Alternativamente, un núcleo de un vehículo inerte puede estar recubierto por pulverización de la sustancia biológicamente activa, añadiendo al mismo tiempo una solución que contiene un aglutinante y similares sobre el núcleo mediante pulverización o similar. La máquina de granulación no está limitada, y por ejemplo, es preferible utilizar una máquina de granulación y volteo centrífuga en el método de recubrimiento

último. Un núcleo puede ser recubierto con la sustancia biológicamente activa en dos etapas combinando el recubrimiento utilizando las dos máquinas de granulación mencionadas más arriba s.

5 Cuando un gránulo núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa es producido utilizando una máquina de granulación y volteo centrífuga, el peso de alimentación y/o la velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo como se describe más arriba es preferentemente controlada.

10 Cuando no se utiliza un núcleo de un soporte inerte, un gránulo núcleo se obtiene mediante la granulación de un excipiente tal como lactosa, azúcar blanca, manitol, almidón de maíz o celulosa cristalina y la sustancia biológicamente activa junto con un aglutinante tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metil celulosa, alcohol polivinílico, MACROGOL, PLURONIC F6, goma arábiga, gelatina o almidón, y opcionalmente un disgregante tal como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol, por Fabricada FMC International Co.), polivinil pirrolidona o hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, utilizando un granulador de agitación, granulador de extrusión en proceso húmedo o granulador de lecho fluidizado.

15 Los gránulos núcleo obtenidos de ese modo pueden tamizarse para obtener partículas que tienen un tamaño deseado. Los gránulos núcleo pueden prepararse por granulación en seco utilizando un compactador de rodillo. Los gránulos núcleo que deben utilizarse tienen un tamaño de 5 mm o menos, preferentemente de 50 mm a 5 mm, más preferentemente de 100 mm a 3 mm, y más preferentemente de 200 mm a 2 mm.

20 Los gránulos núcleo que contienen la sustancia biológicamente activa obtenida de ese modo además pueden recubrirse para proporcionar una capa de recubrimiento intermedia, y después la partícula resultante puede utilizarse como un gránulo núcleo. Cuando el ingrediente farmacéutico activo es un fármaco sensible a ácidos tal como PPI, es preferente mejorar la estabilidad de un fármaco para loquear el contacto directo entre el gránulo núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa y una película de liberación controlada proporcionando la capa de recubrimiento intermedia. La capa de recubrimiento intermedia puede consistir en plurales capas.

25 Un ejemplo of un material de recubrimiento para la capa de recubrimiento intermedia incluye una mezcla de una base de polímero tal como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (tal como TC-polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, metil celulosa o hidroxietilmetilcelulosa y azúcar tal como sacarosa [azúcar blanca refinada tal como azúcar pulverizada (azúcar en polvo) o azúcar no pulverizada], azúcar de almidón tal como almidón de maíz, lactosa, miel o alcohol de azúcar (tal como D-manitol o eritritol) en una proporción adecuada. Además, la capa de recubrimiento intermedia puede contener opcionalmente un excipiente (por ejemplo un agente de enmascaramiento (tal como óxido de titanio o similar) o un agente antiestático (tal como óxido de titanio, talco o similar) para la formulación como se describe a continuación.

30 La cantidad de recubrimiento de la capa de recubrimiento intermedia es habitualmente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,5 partes en peso, preferentemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 1 parte en peso por 1 parte en peso del gránulo que contiene el ingrediente farmacéutico activo . El recubrimiento puede llevarse a cabo mediante un método convencional. Por Ejemplo, es preferible que los ingredientes para la capa de recubrimiento intermedia se diluyan con agua purificada o similar y a continuación, el líquido resultante se pulverice para recubrir el núcleo. Un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa se pulveriza preferentemente durante la etapa de recubrimiento.

35 El gránulo de liberación controlada es preferentemente un gránulo que tiene la película de recubrimiento de liberación controlada provista recubriendo el gránulo núcleo con un material de recubrimiento que se disuelve/eluye en forma dependiente del pH para controlar la liberación de un fármaco. El "dependiente del pH" como se utiliza en la presente memoria significa que la sustancia biológicamente activa es liberada por disolución / elución a un pH predeterminado o mayor. Si bien una película de recubrimiento entérica convencional se disuelve a aproximadamente pH 5,5 y comienza a liberar un fármaco, un material de recubrimiento que debe utilizarse en la presente invención preferentemente se disuelve a un pH más alto (preferentemente de pH 6,0 a pH 7,5, más preferentemente de pH 6,5 a pH inferior a 7,2) para suprimir la liberación de un fármaco en el estómago.

40 Los ejemplos de dicho material de recubrimiento para el control en forma dependiente del pH de la liberación de la sustancia biológicamente activa incluyen polímeros tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55 y HP-50; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa (CMEC, fabricada por Freund Co.), copolímeros de metacrilato de metilo- ácido metacrílico [EUDRAGIT L100 (copolímero de ácido metacrílico L) o EUDRAGIT S100 (Copolímero de ácido metacrílico S), fabricado por Roehm Co.], y copolímeros de ácido metacrílico- acrilato de etilo [EUDRAGIT L100-55 (Copolímero de ácido metacrílico seco LD), o EUDRAGIT L30D-55 (copolímero de ácido metacrílico LD); fabricado por Rohm Co.], copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo- metacrilato de metilo (EUDRAGIT FS30D; fabricado por Rohm Co.), succinato acetato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de polivinilo y laca. El gránulo puede tener una pluralidad de películas de recubrimiento de liberación controlada que liberan la sustancia biológicamente activa en condiciones diferentes. Los polímeros como se mencionó anteriormente como material de recubrimiento se pueden usar solos o en una combinación de dos o más tipos, o dos o mas tipos de los polímeros se pueden usar secuencialmente para el recubrimiento para formar múltiples capas. Los materiales de recubrimiento deseablemente se utilizan solos o en combinación para que la capa de recubrimiento resultante se disuelva preferentemente a un pH de 6,0 o mayor, más preferentemente a pH 6,5 o mayor y aún más preferentemente a pH 6,75 o mayor. También es

deseable usar un polímero soluble a pH 6,0 o mayor en combinación con un polímero soluble a pH 7,0 o mayor. Es más deseable utilizar un polímero soluble a pH 6,0 o mayor en combinación con un polímero soluble a pH 7,0 o mayor en una proporción de 1: 0,5 a 1: 5.

5 En el recubrimiento, si es necesario, puede utilizarse un plastificante, un estabilizador o similar tal como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina o citrato de trietilo. La cantidad del material de recubrimiento es de 5% a 200%, preferentemente de 20% a 100%, y más preferentemente de 30% a 60% de la cantidad del gránulo núcleo. La tasa de disolución de la sustancia biológicamente activa desde el gránulo de liberación controlada de sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo es deseablemente 10% o menos durante 5 horas en una solución a pH 6,0, y 5% o menos durante 1 hora y 60% o más durante 8 horas en una solución a pH 6,8.

10 El gránulo de liberación controlada de la sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo puede recubrirse con una sustancia que se vuelve viscosa en contacto con agua, tal como óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), Coagulante POLYOX WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; METLOSE 90SH10000, METLOSE 90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na; SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC; por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (HIGHBIS WAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOLE 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio o pectina., y el gránulo recubierto resultante puede ser utilizado como un gránulo de liberación controlada (de aquí en adelante, simplemente referido como el gránulo de liberación controlada).

20 El gránulo de liberación controlada puede formarse recubriendo el gránulo núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa con una película controlada por difusión que tiene un efecto de control de liberación de la sustancia biológicamente activa por difusión. Los ejemplos de película controlada por difusión incluyen copolímeros de acrilato de etilo - metacrilato de metilo - metacrilato de cloruro de trimetilamonio [EUDRAGIT RS (Copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS) o EUDRAGIT RL (metacrilato de aminoalquilo RL), fabricada por Rohm Co.], copolímeros de acrilato de etilo -metacrilato de metilo (EUDRAGIT NE30D, fabricado por Rohm Co.) y celulosa de etilo. Estas películas se pueden mezclar en una proporción adecuada, o se pueden usar como una mezcla con un material formador de poros hidrófilo tal como HPMC, HPC, un polímero carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol o un ácido orgánico en una proporción dada.

25 Para obtener un gránulo de liberación controlada que libere la sustancia biológicamente activa después de un tiempo de retraso, se proporciona una capa de un disgregante entre el gránulo núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa y la película de liberación controlada recubriendo el gránulo núcleo con una sustancia hinchable tal como un disgregante antes de recubrir el gránulo núcleo con la película de difusión controlada. Por ejemplo, preferentemente, el gránulo núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa se recubre con una sustancia de sodio hinchable tal como carmelosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol, fabricada por FMC International Co.), carmelosa cálcica (ECG505, fabricada por Gotoku Química Co.), cropovidona (fabricada por ISP Inc.) o hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (L-HPC, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) como un primer recubrimiento, y luego es recubierto con la película de difusión controlada como un segundo recubrimiento, donde la película de difusión controlada es una cualquiera seleccionada de copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo - metacrilato de cloruro de trimetilamonio (EUDRAGIT RS o EUDRAGIT RL, fabricada por Rohm Co.), un copolímero de metacrilato de metilo- acrilato de etilo (EUDRAGIT NE30D, fabricado por Rohm Co.) y celulosa de etilo, o una mezcla de ellos, y se mezcla con una sustancia formadora de poros hidrófilo tal como HPMC, HPC, un polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol o un ácido orgánico en una proporción dada. Dicho segundo material de recubrimiento puede ser un polímero entérico que libera en forma dependiente del pH la sustancia biológicamente activa, tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55, HP-50; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato acetato de celulosa, carboximetilcelulosa (CMEC, fabricada por Freund Co.), un copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo [EUDRAGIT L100 (copolímero de ácido metacrílico L) o EUDRAGIT S100 (copolímero de ácido metacrílico S), fabricado por Rohm Co.], un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo [EUDRAGIT L100-55 (copolímero de ácido metacrílico seco LD) o EUDRAGIT L30D-55 (copolímero de ácido metacrílico LD), fabricado por Rohm Co.], un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de metilo- metacrilato de metilo (EUDRAGIT FS30D, fabricado por Rohm Co.), succinato de acetato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de polivinilo o goma laca. La cantidad de material de recubrimiento es deseablemente de 1 a 200%, preferentemente de 20 a 100% y más preferentemente de 30 a 60% de la cantidad del gránulo núcleo.

55 En el recubrimiento, si es necesario, puede utilizarse un plastificante, un estabilizador o similar tal como polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina o citrato de trietilo. El comprimido, gránulo o gránulo fino de liberación controlada de la sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo puede recubrirse con una sustancia que se vuelve viscosa en contacto con agua, tal como óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), Coagulante POLYOX WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; METLOSE 90SH10000, METLOSE

90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na; SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC; por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímeros de carboxivinilo (HIGHBIS WAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOLE 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio o pectina., y el gránulo recubierto resultante puede ser utilizado como un gránulo de liberación controlada.

El gránulo que tiene una pluralidad de las películas de liberación controlada que liberan la sustancia biológicamente activa en condiciones diferentes puede tener una capa que contiene la sustancia biológicamente activa entre las películas de recubrimiento de liberación controlada. Un aspecto de dicha estructura de múltiples capas que contiene la sustancia biológicamente activa entre las películas de liberación controlada incluye un gránulo preparado recubriendo un gránulo en el que la liberación de la sustancia biológicamente activa es controlada por medios de la película de control de liberación con la sustancia biológicamente activa, y a continuación recubriendo además el gránulo con la película de liberación controlada.

Otro aspecto del gránulo en el que la liberación de al menos una sustancia biológicamente activa es controlada puede ser un gránulo que tiene la sustancia biológicamente activa dispersa en una matriz de liberación controlada. Dicho gránulo de liberación controlada se puede producir dispersando en forma uniforme la sustancia biológicamente activa en un vehículo hidrofóbico tal como una cera que incluye aceite de castor endurecido, aceite de colza endurecido, ácido esteárico y alcohol estearílico, o un éster de ácido graso de poliglicerina. La matriz se refiere a una composición que contiene la sustancia biológicamente activa uniformemente dispersada en un vehículo, y un excipiente habitualmente utilizado para producir preparaciones farmacéuticas tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o celulosa cristalina puede estar opcionalmente disperso en el vehículo junto con la sustancia biológicamente activa. Además, un polvo de óxido de polioxietileno, un polímero de ácido acrílico reticulado (Hiviswako (R) 103, 104, 105, Carbopole), HPMC, HPC, quitosano o similar que forma un gel viscoso en contacto con agua se puede dispersar en el matriz junto con la sustancia biológicamente activa y el excipiente.

El gránulo puede prepararse por secado por pulverización, refrigeración por pulverización o granulación de fundido.

El gránulo de liberación controlada de la sustancia biológicamente activa obtenido de ese modo puede recubrirse con una sustancia que se vuelve viscosa en contacto con agua, tal como óxido de polietileno [PEO, por ejemplo POLYOX WSR303 (peso molecular 7.000.000), POLYOX Coagulante WSR (peso molecular 5.000.000), POLYOX WSR 301 (peso molecular 4.000.000), POLYOX WSR N-60K (peso molecular 2.000.000), POLYOX WSR 205 (peso molecular 600.000), fabricado por Dow Chemical Co.], , hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; METLOSE 90SH10000, METLOSE 90SH50000, METLOSE 90SH30000, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na; SANLOSE F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC; por ejemplo HPC-H, fabricada por Nippon Soda Co.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímeros de carboxivinilo (HIGHBIS WAKO (R) 103,104, 103, 104, 105, fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Inc.; CARBOPOLE 943, fabricado por Goodrich Co.), quitosano, alginato de sodio o pectina., y el gránulo recubierto resultante puede ser utilizado como un gránulo de liberación controlada. La sustancia que se vuelve viscosa en contacto con el agua no sólo puede ser utilizada para el recubrimiento, sino también puede estar presente junto con el gránulo en la misma preparación farmacéutica tal como una cápsula.

El gránulo de liberación controlada puede tener varias películas de liberación controlada y matrices de liberación controlada como se describe más arriba en combinación.

El gránulo en el que la liberación de la sustancia biológicamente activa es controlada tiene un tamaño de 50 mm a 5 mm, preferentemente de 100 mm a 3 mm, y más preferentemente de 100 mm a 2 mm. El tamaño mucho más preferente del gránulo está en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 mm.

Además, los aditivos que incluyen excipientes (por ejemplo, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, D-manitol, eritritol, maltitol, trehalosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, anhídrido silícico, fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y similares), ligantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil pirrolidona, metilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa de sodio, almidón pregelatinizado parcial, almidón pregelatinizado, alginato sódico, pululano, goma arábiga en polvo, gelatina y similares), disgregantes (por ejemplo hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, carmelosa, carmelosa de calcio, carboximetil almidón sódico, carmelosa sódica reticulada, crospovidona, hidroxipropil almidón y similar) correctores (por ejemplo, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sacarina sódica, glicirricina dipotásica, glutamato de sodio, 5'-inosinato de sodio, 5'-guanilato de sodio y similares), agentes tensioactivos [por ejemplo, polisorbato (tal como polisorbato 80), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, laurilsulfato de sodio y similares], saborizantes (por ejemplo, aceite de limón, aceite de naranja, mentol, aceite de menta y similar), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso sacarosa, estearato fumarato sódico, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y similar), colorantes (por ejemplo, óxido de titanio, amarillo comestible nº 5, azul comestible No. 2 , sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo y similares), antioxidantes (por ejemplo, ascorbato de sodio, L-cisteína, sulfito de sodio y similares), agentes de envascaramiento (por ejemplo, óxido de titanio y similares), agentes antiestáticos (por ejemplo, talco, óxido de titanio y similares) pueden ser utilizados para formulación.

El diámetro de partícula de estos materiales utilizados como estos aditivos no es desde el punto de vista de

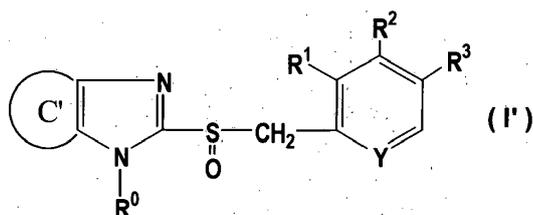
productividad y facilidad de administración.

El gránulo obtenido de ese modo puede administrarse directamente como una mezcla con un polímero formador de gel de retención en el tracto digestivo, o puede formularse generando una cápsula colocando el gránulo en la cápsula. La proporción de polímero formador de gel de retención en el tracto digestivo y el gránulo de liberación controlada es deseablemente de 0,1% a 100%, preferentemente de 2% a 50%, más preferentemente de 10% a 40%, y más preferentemente de 10% a 35%.

La composición farmacéutica obtenida de ese modo es una composición capaz de sostener el efecto beneficioso por medio de un sistema de liberación controlada a medida que ejerce el efecto terapéutico durante al menos 6 horas, preferentemente durante 8 horas, más preferentemente durante 12 horas y además preferentemente durante 16 horas.

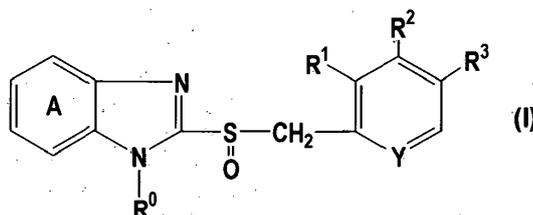
Los ejemplos de la sustancia biológicamente activa que preferentemente se utiliza en el método de producción de la presente invención incluyen, sin depender de su gama de eficacia del fármaco, inhibidores de la bomba de protones bencimidazol (PPI) representado por Lansoprazol e isómeros ópticos del mismo (R-isómero y S-isómero, preferentemente R-isómero), omeprazol e isómeros ópticos del mismo (S-isómero, S-omeprazol), lavecprazol e isómeros ópticos del mismo, pantoprazol e isómeros ópticos del mismo y similares; y imidazopiridina PPI representado por tenatoprazol; que son agentes terapéuticos para la gastritis, reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica, úlcera duodenal y similares.

Los ejemplos específicos de PPI incluyen compuestos de imidazol tal como lansoprazol e isómeros ópticos de los mismos representados por la siguiente fórmula (I'), compuestos de bencimidazol representados por la fórmula (I), y derivados de compuestos de imidazol (profármaco tipo PPI) representado por las fórmulas (II) y (III) o sales o isómeros ópticos de los mismos.



donde, el anillo C' representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido; R⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo aciloxi; R¹, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido; e Y representa un átomo de nitrógeno o CH.

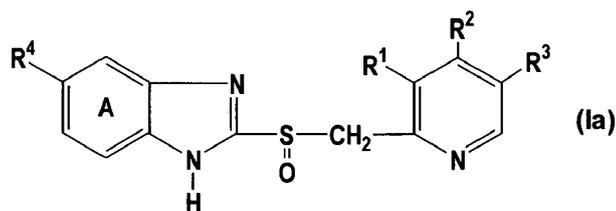
Entre los compuestos representados por la fórmula (I'), un compuesto en el que el anillo C' es un anillo de benceno opcionalmente sustituido está representado por la siguiente fórmula (I):



En la fórmula (I), el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y R⁰, R¹, R², R³ e Y son como se define en la fórmula (I').

En un compuesto preferente de la fórmula (I), el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con sustituyente/s seleccionado/s de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-4 opcionalmente halogenado, un grupo alcoxi C1-4 opcionalmente halogenado y grupos heterocíclicos de 5 a 6 miembros; R⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo aciloxi; R¹ representa un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo alcoxi C1-6-alcoxi C-6, o un grupo di-alquilamino C₁₋₆; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado; R³ representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C1-6; e Y representa un átomo de nitrógeno.

Un compuesto particularmente preferente es un compuesto representado por la fórmula (Ia):



5 donde, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo alcoxi C₁₋₃; R² representa un grupo alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente halogenado o sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃; y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁₋₃ opcionalmente halogenado o un grupo pirrolilo (por ejemplo un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo).

Un compuesto particularmente preferente de la fórmula (Ia) es un compuesto en el que R¹ es un grupo alquilo C₁₋₃, R² es un grupo alcoxi C₁₋₃ opcionalmente halogenado, R³ es un átomo de hidrógeno y R⁴ es un grupo alcoxi C₁₋₃ opcionalmente halogenado.

10 [0130] En el compuesto representado por la fórmula (I) (de aquí en adelante, referido como el compuesto (I)), ejemplos del "sustituyente" del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A incluyen átomos de halógeno, grupos ciano, grupos nitro, grupos alquilo opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alcoxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo, grupos ariloxi, grupos carboxilo, grupos acilo, grupos aciloxi, y grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros. El anillo de benceno puede estar sustituido con 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, éstos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Entre ellos, los sustituyentes preferidos son un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un n grupo alcoxi opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen flúor, cloro y bromo, y flúor es preferente entre ellos.

20 Los ejemplos del "grupo alquilo" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" incluyen grupos alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similar). Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" incluyen átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, grupos alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similar), grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similar) y un grupo carbamoilo. El grupo alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

25 Los ejemplos del "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" incluyen C₁₋₆ grupos alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y similar). Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" son iguales que aquellos del "sustituyente" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido", y el número del sustituyente también es el mismo.

30 Los ejemplos del "grupo arilo" incluyen grupos arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo y similar).

Los ejemplos del "grupo ariloxi" incluyen grupos ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similar).

Los ejemplos del "grupo acilo" incluyen grupos formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquil-sulfinilo y alquilsulfonilo.

35 Los ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" incluyen grupos alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similar).

Los ejemplos del "grupo alcoxicarbonilo" incluyen grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y similar).

40 Los ejemplos del "grupo alquilcarbamoilo" incluyen grupos N- alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similar) y grupos N,N-di- alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-diethylcarbamoilo y similar).

Los ejemplos del "grupos alquilsulfinilo" incluyen grupos alquilsulfinilo C₁₋₇ (por ejemplo metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y similar).

Los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo" incluyen grupos alquilsulfonilo C₁₋₇ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y similar).

45 Los ejemplos del "grupo aciloxi" incluyen grupos alquilcarboniloxi, grupos alcoxicarboniloxi, grupos carbamoiloxi y grupos alquilcarbamoiloxi, grupos alquilsulfiniloxi y grupos alquilsulfoniloxi.

ES 2 550 626 T3

Los ejemplos del "grupos alquilcarbonilo" incluyen grupos alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similar).

Los ejemplos del "grupo alcoxycarbonilo" incluyen grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo y similar).

- 5 Los ejemplos del "grupo alquilcarbamoilo" incluyen grupos alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similar).

Los ejemplos del "grupo alquilsulfinilo" incluyen grupos alquilsulfinilo C₁₋₇ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y similar).

- 10 Los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo" incluyen grupos alquilsulfonilo C₁₋₇ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y similar).

- 15 Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" incluyen grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros (preferentemente 5 a 6 miembros) que contienen al menos un (por ejemplo 1 a 3) heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno distintos de los átomos de carbono, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo 2- o 3-tienilo, un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, un grupo 2- o 3-furilo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, un grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, un grupo 1-, 3-, 4-isoquinolilo, y un grupo 1-, 2- o 3-indolilo. Entre ellos, es preferente un grupo heterocíclico de 5- o 6 miembros tal como un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo

El anillo A es preferentemente un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente halogenados, grupos alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenados y grupos heterocíclicos de 5 a 6 miembros.

- 20 Los ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico aromático" del " grupo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo C' en la fórmula (I') incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2 oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3 triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Particularmente los ejemplos preferentes del " grupo heterocíclico monocíclico aromático" representado por el anillo C' incluyen el "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A y "un anillo de piridina opcionalmente sustituido". El "anillo de piridina opcionalmente sustituido" representado por el anillo C' puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales que aquellos del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A, en posiciones sustituibles.

- 30 El "anillo heterocíclico monocíclico aromático" del "grupo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido" está fusionado al resto imidazol en posiciones no limitadas.

Los ejemplos del "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo opcionalmente sustituido" representado por R⁰ en la fórmula (I) o (I) incluyen grupos aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, aril C₆₋₁₀ alquilo C₁₋₆ tal como bencilo y fenilo, y similar).

- 35 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo aralquilo opcionalmente sustituido" son iguales que aquellos del "sustituyente" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido", y el número de los sustituyentes es 1 a 4. Cuando el número de los sustituyentes es 2 o más, los mismos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Un ejemplo del "grupo acilo" representado por R⁰ es el "grupo acilo" descrito como un sustituyente para el anillo A.

Un ejemplo del "grupo aciloxi" representado por R⁰ es el "grupo aciloxi" descrito como un sustituyente para el anillo A.

Preferentemente R⁰ es un átomo de hidrógeno.

- 40 Un ejemplo del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" representado por R¹, R² o R³ en la fórmula (I') o (I) es el "grupo alquilo opcionalmente sustituido" descrito como un sustituyente para el anillo A.

Un ejemplo del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" representado por R¹, R² o R³ es el "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" descrito como un sustituyente para el anillo A.

- 45 Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por R¹, R² o R³ incluyen un grupo amino, grupos mono-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino y similar), grupos mono-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino y 2-naftilamino y similar), grupos di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino y similar), y grupos di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, difenilamino y similar).

Preferentemente R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, o un grupo di-alquilamino C₁₋₆. Más preferentemente R² es a grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo alcoxi C₁₋₃.

- 50 Preferentemente R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado. Más preferentemente R³ es un grupo alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente halogenado p sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃.

Preferentemente R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6. Más preferentemente R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-3 (particularmente un átomo de hidrógeno).

Preferentemente Y es un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen:

- 5 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-imidazol (Lansoprazol),
sal sódica de 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol,
5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y similar.

10 Entre estos compuestos, Lansoprazol, es decir 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol es particularmente preferente.

Además del PPI de los compuestos de bencimidazol mencionados más arriba, PPI de los compuestos de imidazopiridina puede utilizarse en forma apropiada. Un ejemplo de dicho PPI de los compuestos de imidazopiridina es tenatoprazol.

15 El compuesto (I) y el compuesto (I') que incluyen los compuestos de imidazopiridina pueden ser racémicos, o pueden ser compuestos ópticamente activos tal como R-isómero o S-isómero. Un compuesto ópticamente activo tal como un compuesto ópticamente activo de Lansoprazol, es decir (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o (S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se utiliza en forma apropiada en la presente invención. Aunque por lo general es preferible que Lansoprazol, (R)-Lansoprazol o (S)-Lansoprazol se utilicen en la forma cristalina, Lansoprazol, puede ser también usado en la forma amorfa debido a que se estabiliza siendo formulado en una preparación farmacéutica tal como se describe a continuación, y es estabilizado aún más por la mezcla con una sal inorgánica básica y proporcionando además una capa de recubrimiento intermedia.

25 La sales del compuesto (I') y el compuesto (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los ejemplos de las mismas incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas y sales con aminoácidos básicos.

Los ejemplos preferentes de las sales con las sales inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tal como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinos térreos tal como sales de calcio y sales de y sales de amonio.

30 Los ejemplos preferentes de las sales con bases orgánicas incluyen sales con alquilaminas (tal como trimetilamina, trietilamina y similar) aminas, heterocíclicas (tal como piridina, picolina y similar), alcanolaminas (tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares), dicitohexilaminas, N, N'-dibenciletlenodiamina y similar.

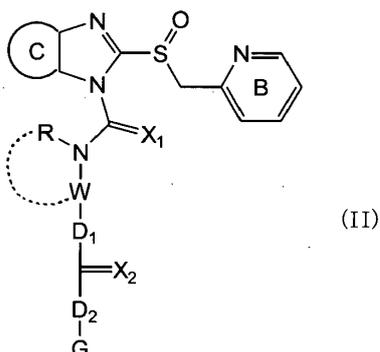
Los ejemplos preferentes de las sales con los aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinos térreos son preferibles entre ellos, y las sales de sodio son particularmente preferibles.

35 El compuesto (I') y el compuesto (I) pueden producirse por un método conocido per se, por ejemplo mediante el método que se describe en el documento JP-A 61-50978, USP 4,628,098, JP-A 10-195068, WO 98/21201, JP-A 52-62275 o JP-A 54-141783 o un método similar al mismo. El compuesto ópticamente activo (I) puede obtenerse mediante un método de resolución óptica (tal como un método de recristalización fraccional, un método de columna quirral, un método de diastereómero y un método usando un microbio o una enzima), oxidación asimétrica o similar. La forma R de Lansoprazol también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al método descrito en el documento WO 00/78745 o WO 01/83473.

45 Los ejemplos preferentes del compuesto de bencimidazol que tiene efecto anti-úlceras utilizado en la presente invención incluyen Lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, leminoprazol y tenatoprazol (TU-199), y compuestos ópticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más preferentes son Lansoprazol y un compuesto ópticamente activo del mismo, particularmente R-isómero. Aunque el Lansoprazol o un compuesto ópticamente activo del mismo, particularmente R-isómero, es preferentemente cristalino, el mismo puede ser amorfo. Un profármaco del PPI puede utilizarse en forma apropiada.

Los ejemplos preferentes del profármaco incluyen profármacos incluidos en los compuestos (I) y (I') así como compuestos representados por las siguientes fórmulas (II) y (III).



En el compuesto representado por la fórmula (II) (de aquí en adelante, referido como compuesto (II)), el anillo B representa "un anillo de piridina opcionalmente sustituido".

5 El anillo de piridina del "anillo de piridina opcionalmente sustituido" representado por el anillo B puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo y similar), grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo y n-propilo, y similar), grupos amino opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupos amino que son mono o disustituidos con grupo/s alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino, y similar), grupos amida (por ejemplo, grupos acilamino C₁₋₃ tal como formamida y acetamida, y similar), grupos alcoxi inferior opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 3-metoxipropoxi, y similar), y grupos alquilenodioxi inferior (por ejemplo, grupos alquilenodioxi C₁₋₃ tal como metilenedioxi y etilenedioxi, y similar).

15 Los ejemplos de sustituyentes cuyo sustituyente del "anillo de piridina opcionalmente sustituido" representado por el anillo B puede tener incluir átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, y similar), grupos alquilo inferior (por ejemplo grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo y propilo, y similar), grupos alqueno inferior (por ejemplo grupos alqueno que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como vinilo y alilo, y similar), grupos alquino inferior (por ejemplo grupos alquino que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo y propargilo, y similar), grupos cicloalquilo (por ejemplo grupos cicloalquilo que tienen 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y similar), grupos alcoxi inferior (por ejemplo grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi y etoxi, y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, grupos alcanilo inferior (por ejemplo formilo; grupos alquil-carbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como acetilo, propionilo y butirilo, y similar), grupos alcanilo inferior (por ejemplo formiloxil; grupos alquil-carbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como acetiloxi y propioniloxi, y similar), grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo grupos alcoxycarbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo, y similar), grupos aralquilo inferior (por ejemplo grupos aralquilo que tienen 7 a 11 átomos de carbono tal como benciloxi carbonilo, y similar), grupos arilo (por ejemplo grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo y naftilo, y similar), grupos ariloxi (por ejemplo grupos ariloxi que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como feniloxi y naftiloxi, y similar), grupos arilcarbonilo (por ejemplo grupos arilcarbonilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como benzoilo y naftoilo, y similar), grupos arilcarboniloxi (por ejemplo arilcarboniloxi que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como benzoiloxi y naftoiloxi, y similar), grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo carbamoilo; grupos carbamoilo que son mono o di-sustituidos con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilcarbamoilo y dimetilcarbamoilo, y similar), y grupos amino opcionalmente sustituidos (por ejemplo amino; grupos amino que son mono- o di-alquil sustituidos con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino, y similar). El número de los sustituyentes y las posiciones de sustitución no son particularmente limitadas.

El número de los sustituyentes y las posiciones de sustitución del "anillo de piridina opcionalmente sustituido" representado por el anillo B no son particularmente limitadas, y el anillo de piridina es preferentemente sustituido con 1 a 3 de los sustituyentes mencionados más arriba en cualquiera de las posiciones 3, 4 y 5.

40 El "anillo de piridina opcionalmente sustituido" representado por el anillo B es preferentemente 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo.

En la presente invención, el anillo C indica un "anillo de benceno opcionalmente sustituido" o un "anillo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido" que está fusionado al resto de imidazol, y el primero es preferente.

45 El anillo de benceno del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles, y los ejemplos de los sustituyentes incluyen átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, y similar), grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos (por ejemplo grupos de alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo y n-propilo, y similar), grupos amino opcionalmente sustituido (por ejemplo amino; grupos amino que están mono- o di-sustituidos con alquilo que

tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino, y similar), grupos amido (por ejemplo acilamino C_{1-3} tal como formamida y acetamida, y similar), grupos alcoxi inferior opcionalmente sustituidos (por ejemplo grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi y difluorometoxi, y similar), y grupos alquilenodioxi inferior (por ejemplo grupos alquilenodioxi C1-3 tal como metilenodioxi y etilenodioxi, y similar).

Los ejemplos de sustituyentes que el sustituyente del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C puede tener incluyen átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, y similar), grupos alquilo inferior (por ejemplo grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo y propilo, y similar), grupos alqueno inferior (por ejemplo grupos alqueno que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como vinilo y alilo, y similar), grupos alquino inferior (por ejemplo grupos alquino que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo y propargilo, y similar), grupos cicloalquilo (por ejemplo grupos ciclo alquilo que tienen 3 a 8 átomos de carbono tal como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), grupos alcoxi inferior (por ejemplo grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi y etoxi, y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, grupos alcanilo inferior (por ejemplo formilo; grupos alquil-carbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como acetilo, propionilo y butirilo, y similar), grupos alcaniloxi inferior (por ejemplo formiloxil; grupos alquil-carboniloxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como acetiloxi y propioniloxi, y similar), grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo grupos alcoxi-carbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo, y similar), grupos aralquilo carbonilo (por ejemplo grupos aralquilo carbonilo que tienen 7 a 11 átomos de carbono tal como benciloxi carbonilo, y similar), grupos arilo (por ejemplo grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo y naftilo, y similar), grupos ariloxi (por ejemplo grupos ariloxi que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como feniloxi y naftiloxi, y similar), grupos arilcarbonilo (por ejemplo grupos arilcarbonilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como grupos benzoilo y naftoilo), grupos arilcarboniloxi (por ejemplo grupos arilcarboniloxi que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como grupos benzoiloxi y naftoiloxi), grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo carbamoilo; grupos carbamoilo que son mono o di-sustituidos con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilcarbamoilo y dimetilcarbamoilo, y similar), y grupos amino opcionalmente sustituidos (por ejemplo amino; grupos amino que son mono- o di-alquil sustituidos con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino, y similar). El número de sustituyentes y las posiciones de sustitución no son particularmente limitadas.

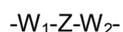
El "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C es preferentemente un anillo de benceno.

Los ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico aromático" del "anillo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo C incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2, 3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. El "grupo heterocíclico monocíclico aromático " representado por el anillo C es particularmente preferentemente un anillo de piridina. El "grupo heterocíclico monocíclico aromático " representado por el anillo C puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son los mismos que los del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C en posiciones sustituibles

El "anillo heterocíclico monocíclico aromático" del "grupo heterocíclico monocíclico aromático opcionalmente sustituido" está fusionado al resto de imidazol en posiciones no limitadas.

En la presente invención, X_1 y X_2 cada uno representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Preferentemente, ambos X_1 y X_2 representan un átomo de oxígeno.

En la presente invención, W representa un "grupo hidrocarburo lineal divalente opcionalmente sustituido " o un grupo divalente representado por la fórmula:



[donde, W_1 y W_2 cada uno representa un "grupo hidrocarburo divalente" o un enlace; y Z representa un "grupo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido", un "grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido", un átomo de oxígeno, SO_n (donde n representa 0, 1 o 2), o $>N-E$ (donde E representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo aralquilo carbonilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo alquilsulfino inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo mono alquilsulfamoilo inferior, un grupo di-alquilsulfamoilo inferior, un grupo arilsulfamoilo, un grupo arilsulfino, un grupo arilsulfonilo, un grupo arilcarbonilo o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido); y W_1 y W_2 representan cada uno un "grupo hidrocarburo divalente" cuando Z representa un átomo de oxígeno, SO_n o $>N-E$]. Preferentemente W es un " grupo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido ".

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo divalente" del " grupo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" representado por W, y los ejemplos del "grupo hidrocarburo divalente" representado por W_1 y W_2 incluyen grupos

alquileo C1-6 (por ejemplo metileno, etileno y trimetileno, y similar), grupos alquienileno C₂₋₆ (por ejemplo etenileno y similar), y grupos alquinileno C₂₋₆ (por ejemplo etinileno y similar). El grupo hidrocarburo divalente de W puede tener 1 a 6 sustituyentes que son iguales que aquellos del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C en posiciones sustituibles.

5 Los ejemplos preferentes del "grupo hidrocarburo divalente" del " grupo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" representado por W y el "grupo hidrocarburo divalente" representado por W₁ y W₁ incluyen un grupo metileno y un grupo etileno. Particularmente W es preferentemente un grupo etileno. Cuando Z es un átomo de oxígeno, SO_n o >N-E (donde n y E son como se define más arriba), el "grupo hidrocarburo divalente" representado por W₁ es preferentemente un grupo hidrocarburo que tiene dos o más átomos de carbono.

10 Los ejemplos del "anillo hidrocarburo" del "grupo de anillo de hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido " representado por Z incluyen anillos de hidrocarburo alifáticos y anillos de hidrocarburo aromáticos, y entre ellos, los anillos que tienen 3 a 16 átomos de carbono son preferentes. El anillo de hidrocarburo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales que aquellos del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C en las posiciones sustituibles. El anillos de hidrocarburo puede ser cicloalcano, cicloalqueno, areno o similar.

15 Los ejemplos del "cicloalcano" del "grupo de anillo de hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" representado por Z incluyen preferentemente cicloalcano inferior, y por ejemplo cicloalcano C3-10 tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo [2,2,1] heptano o adamantina se utiliza generalmente.

20 Los ejemplos del "cicloalqueno" del "grupo de anillo de hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" representado por Z incluyen preferentemente cicloalqueno inferior, y por ejemplo se utiliza por lo general cicloalqueno C4-9 tal como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno o cicloocteno.

Los ejemplos del "areno" del "grupo de anillo de hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" representado por Z incluyen preferentemente areno C₆₋₁₄ tal como benceno, naftaleno y fenantreno, y por ejemplo se utiliza generalmente fenileno.

25 Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido" representado por Z incluyen "grupos heterocíclicos aromáticos" de 5 a 12 miembros y "grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o insaturados" que contienen al menos uno (preferentemente 1 a 4, más preferentemente 1 o 2) de 1 a 3 clases (preferentemente 1 o 2 clases) de heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno como los átomos que constituyen el anillo (átomos anulares). El grupo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales que aquellos del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo C.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" del "grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido" representado por Z incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos y grupos heterocíclicos aromáticos fusionados.

35 Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

40 Los ejemplos del "grupo heterocíclico fusionado aromático" incluyen grupos heterocíclicos fusionados aromáticos de 8 a 12 miembros tal como benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indol, isoindol, 1H-indazol, bencimidazol, benzoxazol, 1,2-benzoisoxazol, benzotiazol, 1,2-benzoisotiazol, 1H- benzotriazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftilidina, purina, pteridina, carbazol, calbolina, acridina, fenoxazina, fenotiazina, fenazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, indolizina, pirrolo[1, 2-b] piridazina, pirazolo [1,5-a] piridina, imidazo [1,2-a] piridina, imidazo [1,5-a] piridina, imidazo [1,2-b] piridazina, imidazo [1, 2-a] pirimidina, 1,2,4-triazolo [4,3-a] piridina y 1,2,4-triazolo [4,3-b] piridazina.

45 Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado" del "grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido" representado por Z incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos (grupos heterocíclicos alifáticos) saturados o insaturados (preferentemente saturados) de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) tal como oxirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, azepano, oxepano, tieno, oxazepano, tiacepano, azocano, oxocano, tiocano, oxazocano y tiazocano. El grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado puede ser oxo sustituido y puede ser, por ejemplo, 2-oxoazetidina, 2-oxopirrolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxoazepano, 2-oxoazocano, 2-oxotetrahidrofurano, 2-oxotetrahidropirano, 2-oxotetrahidrotiofeno, 2-oxotiano, 2-oxopiperazina, 2-oxooxepano, 2-oxooxazepano, 2-oxotiepano, 2-oxotiazepano, 2-oxooxocano, 2-oxotiocano, 2-oxooxazocano, 2-oxotiazocano o similar.

Los dos enlaces en el "grupo de anillo hidrocarburo" del "grupo de anillo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" o el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido " representado por Z

pueden estar presentes en cualquier posición posible..

El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por E son como se define más abajo.

5 Los ejemplos del "grupo alcanoilo inferior" representado por E incluyen formilo y grupos alquil C₁₋₆-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo y isobutirilo.

Los ejemplos del "grupo alcoxicarbonilo inferior" representado por E incluyen grupos alquiloxi C₁₋₆-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y butoxicarbonilo.

Los ejemplos del "grupo aralquiloxicarbonilo" representado por E incluyen aralquiloxi C₇₋₁₁-carbonilo tal como benciloxicarbonilo.

10 Los ejemplos del "grupo alquilsulfinilo inferior" representado por E incluyen grupos alquilsulfinilo C₁₋₆ tal como metilsulfinilo y etilsulfinilo.

Los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo inferior" representado por E incluyen grupos alquilsulfonilo C₁₋₆ tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo.

15 Los ejemplos del " grupo mono-alquilsulfamoilo inferior" representado por E incluyen grupos mono- alquilsulfamoilo C₁₋₆ tal como metilsulfamoilo y etilsulfamoilo.

Los ejemplos del " grupo di-alquilsulfamoilo inferior" representado por E incluyen grupos di- alquilsulfamoilo C₁₋₆ tal como dimetilsulfamoilo y dietilsulfamoilo.

Los ejemplos del "grupo arilsulfamoilo" representado por E incluyen grupos arilsulfamoilo C₆₋₁₀ tal como fenilsulfamoilo y naftilsulfamoilo.

20 Los ejemplos del "grupo arilsulfinilo" representado por E incluyen grupos arilsulfinilo C₆₋₁₀ tal como fenilsulfinilo y naftilsulfinilo.

Los ejemplos del "grupo arilsulfonilo" representado por E incluyen grupos arilsulfonilo C₆₋₁₀ tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

25 Los ejemplos del "grupo arilcarbonilo" representado por E incluyen grupos arilcarbonilo C₆₋₁₀ tal como benzoilo y naftoilo.

Los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" representado por E incluyen grupos representados por la fórmula -CONR₂R₃ (donde, R₂ y R₃ cada uno representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; o R₂ y R₃ pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo).

30 En la presente invención, R representa un "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" o un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", o R puede estar unido a W. Preferentemente R es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en particular, un grupo alquilo C₁₋₆ inferior opcionalmente sustituido. El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R son como se define más abajo. El caso donde R y W están unidos entre sí también se describirá en detalle de aquí en adelante.

35 En la presente invención, D₁ y D₂ cada uno representan un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o >NR₁, donde R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, siempre que se excluya un caso donde ambos D₁ y D₂ son enlaces. Preferentemente D₁ y D₂ cada uno son un enlace o un átomo de oxígeno, y es particularmente preferente que D₁ sea un átomo de oxígeno y D₂ sea un átomo de oxígeno o un enlace. El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R₁ es como se define más abajo.

40 En la presente invención, G representa un "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" o un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido". Preferentemente G es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre como átomos no constituyentes. Particularmente preferente es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno saturado opcionalmente sustituido que
45 opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre como los átomos que constituyen el anillo. El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" o el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por G es como se define más abajo.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por E, R, R₁ o G incluyen grupos hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, grupos hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados, grupos hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados, grupos hidrocarburos aromáticos y grupos hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados aromáticos, y estos grupos preferentemente tienen 1 a 16, mas preferentemente 1 a 6 átomos de

carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos cicloalquilo, grupos cicloalquenilo, grupos cicloalquilalquilo, grupos cicloalquenilalquilo, grupos arilo y grupos arilalquilo.

5 Los ejemplos preferentes del "grupo alquilo" incluyen grupos alquilo inferior (grupos alquilo C_{1-6}), y por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-etilpropilo o hexilo se utiliza habitualmente. Preferentemente R es un grupo alquilo inferior (un grupo alquilo C_{1-6}), particularmente preferentemente metilo.

10 Los ejemplos preferentes del "grupo alquenilo" incluyen grupos alquenilo inferior, y por ejemplo, se utiliza generalmente un grupo alquenilo C_{2-7} tal como vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo o 2,2-dimetil-pent-4-enilo.

Los ejemplos preferentes del "grupo alquinilo" incluyen grupos alquinilo inferior, y por ejemplo, habitualmente se utiliza un grupo alquinilo C_{2-6} tal como etinilo, propargilo o 1-propinilo.

15 Los ejemplos preferentes del "grupo cicloalquilo" incluyen grupos cicloalquilo inferior, y por ejemplo, habitualmente se utiliza un grupo cicloalquilo C_{3-10} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptanilo o adamantilo.

Los ejemplos preferentes del "grupo cicloalquenilo" incluyen grupos cicloalquenilo inferior, y por ejemplo, habitualmente se utiliza un grupo cicloalquenilo C_{3-10} tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo o biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-ilo.

20 Los ejemplos preferentes del "grupo cicloalquilalquilo" incluyen grupos cicloalquilalquilo inferior, y por ejemplo, habitualmente se utiliza un grupo cicloalquilalquilo C_{4-9} tal como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetil o ciclohexiletilo.

Los ejemplos preferentes del "grupo cicloalquenilalquilo" incluyen grupos cicloalquenilalquilo inferior, y por ejemplo, habitualmente se utiliza un cicloalquenilalquilo C_{4-9} tal como ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo, ciclohexeniletilo, ciclohexenilpropilo, cicloheptenilmetilo, ciclohepteniletilo o biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-ilmetilo.

25 Los ejemplos preferentes del "grupo arilo" incluyen grupos arilo C_{1-6} tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 2-antrilo, y por ejemplo, habitualmente se utiliza un grupos fenilo.

El "grupo arilalquilo" tiene el "grupo arilo" definido más arriba como resto arilo y el "grupo alquilo" anteriormente definido como resto alquilo. Por ejemplo, el "grupo arilalquilo" es preferentemente un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} , y por ejemplo, habitualmente se utiliza bencilo, fenetilo o similares.

30 Los ejemplos de sustituyentes que el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por E, R, R_1 o G puede tener incluyen átomos de halógeno (por ejemplo átomos de flúor, cloro, bromo, yodo, y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfono, grupos alquilo inferior opcionalmente halogenados (por ejemplo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-etilpropilo y hexilo; y grupos mono-, di- o tri-halógeno- alquilo C_{1-6} tal como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo y 6,6,6-trifluorohexilo, y similar), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, grupos alquilenodioxi (por ejemplo grupos alquilenodioxi C_{1-3} tal como metilenodioxi y etilenodioxi, y similar), grupos alcoxi inferior (por ejemplo grupos alcoxi C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi y hexiloxi, y similar), grupos alquilo inferior opcionalmente halogenados (por ejemplo grupos mono-, di- o tri-halógeno- C_{1-6} alcoxi tal como clorometiloxi, diclorometiloxi, triclorometiloxi, fluorometiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-bromoetiloxi, 2,2,2-trifluoroetiloxi, p-tafluoroetiloxi, 3,3,3-trifluoropropiloxi, 4,4,4-trifluorobutiloxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi y 6,6,6-trifluorohexiloxi, y similar), grupos alquiltio inferior (por ejemplo grupos alquiltio C_{1-6} tal como metiltio, etiltio, propiltio isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio y hexiltio), un grupo carboxio, grupos alcanilo inferior (por ejemplo formilo; grupos alquil C_{1-6} -carbonilo tal como grupos acetilo, propionilo, butirilo y isobutirilo, y similar), grupos alcaniloxi inferior (por ejemplo formiloxi; alquil grupos C_{1-6} -carboniloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi y isobutiriloxi, y similar), grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y butoxycarbonilo, y similar), grupos aralquiloalcoxycarbonilo (por ejemplo grupos aralquiloalcoxycarbonilo C_{7-11} -carbonilo tal como benciloxycarbonilo, y similar), un grupo tiocarbamoilo, grupos alquilsulfonilo inferior (por ejemplo grupos alquilsulfonilo C_{1-6} tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo, y similar), grupos alquilsulfonilo inferior (por ejemplo grupos alquilsulfonilo C_{1-6} tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo, y similar), un grupo sulfamoilo, grupos mono-alquil-sulfamoilo inferior (por ejemplo grupos monoalquilsulfamoilo C_{1-6} tal como metilsulfamoilo y etilsulfamoilo, y similar), grupos di-alquilsulfamoilo inferior (por ejemplo grupos di-alquilsulfamoilo C_{1-6} tal como dimetilsulfamoilo y dietil-sulfamoilo, y similar), grupos arilsulfamoilo (por ejemplo grupos arilsulfamoilo C_{6-10} tal como fenilsulfamoilo y naftilsulfamoilo, y similar), grupos arilo (por ejemplo grupos arilo C_{6-10} tal como fenilo y naftilo, y similar), grupos ariloxi (por ejemplo grupos ariloxi C_{6-10} tal como feniloxi y naftiloxi, y similar), grupos ariltio (por ejemplo grupos ariltio C_{6-10} tal como feniltio y naftiltio, y similar), grupos aril sulfonilo (por ejemplo grupos arilsulfonilo C_{6-10} tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo, y similar), grupos arilsulfonilo (por ejemplo grupos arilsulfonilo C_{6-10} tal como fenilsulfonilo y

naftilsulfonilo, y similar), grupos arilcarbonilo (por ejemplo grupos aril C₆₋₁₀-carbonilo tal como benzoilo y naftoilo, y similar), grupos arilcarboniloxi (por ejemplo grupos arilcarboniloxi C₆₋₁₀ tal como benzoiloxiandnaftoiloxi, y similar), grupos alquilcarbonilamino inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo grupos alquil C₆₋₁₀-carbonilamino opcionalmente halogenado tal como acetilamino y trifluoroacetilamino, y similar), grupos carbamoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo grupos representados por la fórmula -CONR₂R₃ (donde, R₂ y R₃ cada uno representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R₂ y R₃ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo)), un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo grupos representados por la fórmula -NR₂R₃ (donde, R₂ y R₃ son como se define más arriba, o R₂ y R₃ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo)), grupos ureido opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupos representados por la fórmula -NHCONR₂R₃ (donde, R₂ y R₃ son como se define más arriba, o R₂ y R₃ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo))), grupos carboxamida opcionalmente sustituido (por ejemplo, los grupos representados por la fórmula -NR₂COR₃ (donde, R₂ y R₃ son como se define más arriba)), grupos sulfonamida opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupos representados por la fórmula -NR₂SO₂R₃ (donde, R₂ y R₃ son como se define más arriba)), y grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos (que son como se define para R₂ y R₃ más arriba).

Los ejemplos del "grupos hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" en R₂ o R₃ incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo y propilo, y similar), grupos alquenilo inferior (por ejemplo grupos alquenilo que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como vinilo y alilo, y similar), grupos alquinilo inferior (por ejemplo grupos alquinilo que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo y propargilo, y similar), grupos cicloalquilo (por ejemplo grupos cicloalquilo que tienen 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y similar), grupos cicloalquenilo (por ejemplo grupos cicloalquenilo que tienen 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similar), grupos cicloalquilalquilo (por ejemplo grupos cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo, y similar), grupos cicloalquenilalquilo (por ejemplo cicloalquenil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ tal como ciclobutenilmetilo, ciclopentenilmetilo y ciclohexenilmetilo, y similar), grupos arilo (por ejemplo grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo y naftilo, y similar), y grupos arilalquilo (por ejemplo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ tal como bencilo y naftilmetilo, y similar).

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R₂ o R₃ incluyen grupos heterocíclicos fusionados o monocíclicos de 5 a 12 miembros, que tienen 1 a 4 heteroátomos de 1 o 2 clases seleccionados de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como piridilo, pirrolidinilo, piperadinilo, piperizínilo, 2-oxoazepínilo, furilo, decahidroisoquinolinilo, quinolinilo, indolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo y morfolinilo. Los ejemplos de sustituyentes para el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en R₂ o R₃ incluyen átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, y similar), grupos alquilo inferior (por ejemplo grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo y propilo, y similar), grupos alquenilo inferior (por ejemplo grupos alquenilo que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como vinilo y alilo, y similar), grupos alquinilo inferior (por ejemplo grupos alquinilo que tienen 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo y propargilo, y similar), grupos cicloalquilo (por ejemplo grupos cicloalquilo que tienen 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y similar), grupos alcoxi inferior (por ejemplo grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi y etoxi, y similar), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, grupos alcanilo inferior (por ejemplo formilo; grupos alquil-carbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como acetilo, propionilo y butirilo, y similar), grupos alcaniloxi inferior (por ejemplo formiloxil; grupos alquil-carboniloxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como acetiloxi y propioniloxi, y similar), grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo grupos alcoxycarbonilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo, y similar), grupos aralquilo carbonilo (por ejemplo grupos aralquilo carbonilo que tienen 7 a 17 átomos de carbono tal como benciloxi carbonilo, y similar), grupos arilo (por ejemplo grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo y naftilo, y similar), grupos ariloxi (por ejemplo grupos ariloxi que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como feniloxi y naftiloxi, y similar), grupos arilcarbonilo (por ejemplo grupos arilcarbonilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como benzoilo y naftoilo, y similar), grupos arilcarboniloxi (por ejemplo arilcarboniloxi que tienen 6 a 14 átomos de carbono tal como benzoiloxi y naftoiloxi, y similar), grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo carbamoilo; grupos carbamoilo que son mono o di-sustituidos con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilcarbamoilo y dimetilcarbamoilo, y similar), y grupos amino opcionalmente sustituidos (por ejemplo amino; grupos amino que son mono- o di-alquil sustituidos con alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino, y similar). El número del sustituyentes y las posiciones de sustitución no son particularmente limitadas.

Los ejemplos del anillo formado por R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen pirrolidina, piperidina, homopiperidina, morfolina, piperazina, tetrahidroquinolina y tetrahidroisoquinolina.

El "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por E, R, R₁ o G puede tener 1 a 5, preferentemente 1 a 3 de los sustituyentes mencionados más arriba en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyente es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por E, R o G incluyen d grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 12 miembros o grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o insaturados, que tienen al menos un (preferentemente 1 a 4, más preferentemente 1 a 3) heteroátomo de 1 a 3 clases

(preferentemente 1 o 2 clases) seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno y similar como átomos constituyentes de anillo (átomos anulares). El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por G es, como se describe más arriba, preferentemente un grupo heterocíclico que contiene oxígeno saturado, particularmente un grupo heterocíclico que contiene oxígeno saturado de 5 a 12 miembros, que tiene 1 a 4 heteroátomos, más preferentemente 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno y similar como los átomos anulares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos y grupos heterocíclicos fusionados aromáticos.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico fusionado aromático" incluyen grupos heterocíclicos fusionados aromáticos de 8 a 12 miembros (preferentemente grupos heterocíclicos formados fusionando el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 o 6 miembros mencionado más arriba en un anillo de benceno, o grupos heterocíclicos formados fusionando dos grupos heterocíclicos idénticos o diferentes de los grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros mencionados más arriba), tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindorilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2,-benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, a-carbolinilo, 0-carbolinilo, y-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxathiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizínilo, pirolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo y 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo.

Los ejemplos de " grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos (grupos heterocíclicos alifáticos) saturados o insaturados (preferentemente saturados) de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 a 6 miembros) tal como oxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, thietanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepanilo, t azepanilo, azocanilo, oxocanilo, tiocanilo, oxazocanilo y tiazocanilo. Estos grupos pueden estar sustituidos con oxo, y los ejemplos de los mismos incluyen 2-oxoazetidínilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxoazocanilo, 2-oxotetrahydrofurilo, 2-oxotetrahidropiranilo, 2-oxotiolanilo, 2-oxotianilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxooxepanilo, 2-oxooxazepanilo, 2-oxotiepanilo, 2-oxotiazepanilo, 2-oxooxocanilo, 2-oxotiocanilo, 2-oxooxazocanilo y 2-oxotiazocanilo. Se prefiere un grupo heterocíclico no aromático de 5 miembros tal como 2-oxopirrolidinilo.

Los ejemplos de sustituyentes del "grupo heterocíclico " del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por E, R o G son iguales que los "sustituyentes" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por E, R, R₁ o G.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por E, R o G puede tener 1 a 5, preferentemente 1 a 3 de los sustituyentes mencionados más arriba en posiciones sustituibles del grupo heterocíclico, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes cuando el número de sustituyente es 2 o más.

El caso donde R y W están unidos entre sí en el compuesto de la presente invención se describe más abajo. Cuando R y W están unidos entre sí, la posición de unión entre R y W no es particularmente limitada siempre que la posición sea una posición enlazable en cada uno de R y W.

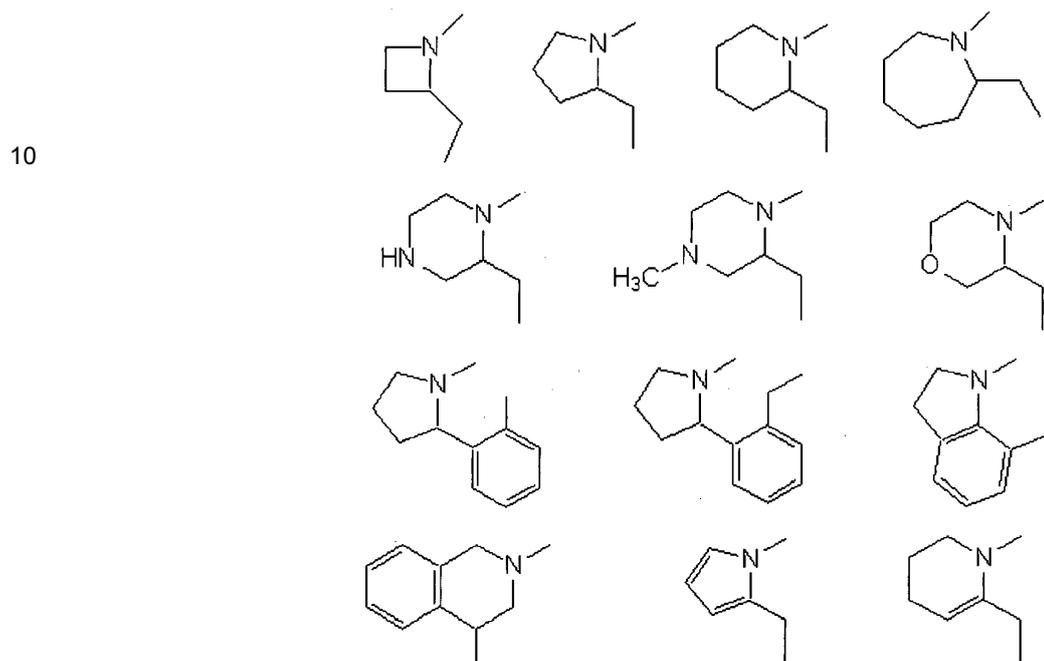
La posición de unión en R puede ser una posición enlazable en el "grupo hidrocarburo" o "sustituyente" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R, o una posición unible en el "grupo heterocíclico" o "sustituyente" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R.

La posición enlazable en W puede ser una posición enlazable en el "grupo hidrocarburo divalente" del " grupo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido " representado por W, una posición enlazable en el "grupo hidrocarburo divalente" representado por W₁ o W₂, una posición enlazable en el "anillo de hidrocarburo" del "anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por Z, o una posición enlazable en el "anillo heterocíclico" del " anillo heterocíclico opcionalmente sustituido " representado por Z.

R y W pueden estar unidos entre sí en respectivas posiciones enlazables y tomados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo. Los ejemplos del anillo incluyen anillos que contienen nitrógeno saturados (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, y similares), anillos que contienen nitrógeno insaturados (por ejemplo, tetrahidropiridina, y similares), anillos que contienen nitrógeno aromáticos (por ejemplo, pirrol, y similar), hetero-anillos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre además del átomo de nitrógeno al que R y W son adyacentes (por ejemplo, piperazina, morfolina, y similar), anillos condensados (por ejemplo, indol, indolina, isoindol, isoindolina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, y similar). Entre ellos, los anillos de 4 a 7 miembros son preferibles.

- 5 El anillo formado por la unión de R y W entre sí en respectivas posiciones enlazables junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, ellos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos de sustituyente incluyen sustituyentes para el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R, y los sustituyentes para el "grupo hidrocarburo divalente opcionalmente sustituido" representado por W. Los ejemplos específicos del sustituyente incluyen átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, y similares), y grupos alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-etilpropilo y hexilo.

La unión de R y W proporciona, por ejemplo, uno cualquiera de los siguientes restos:



- 15 pero no se limita a los mismos. Se apreciará por los expertos en la técnica que estos restos pueden tener sustituyente/s como se definió anteriormente, y puede incluir isómeros.

En la presente invención, X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo benzotriazolilo o un grupo (2,5-dioxipirrolidin-1-il) oxi, preferentemente un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo, más preferentemente cloro.

En la presente invención, M representa un átomo de hidrógeno, un catión de metal o un ion de amonio cuaternario.

- 20 Los ejemplos del "cation de metal" como se utiliza en la presente invención incluyen iones de metales alcalinos (tal como Na⁺, K⁺, Li⁺, Cs⁺, y similar), y Na⁺ es preferente entre ellos.

Los ejemplos del "ion de amonio cuaternario" como se utiliza en la presente invención incluyen un ion de tetrametil amonio, un ion de tetraetilamonio, un ion de tetrapropilamonio y un ion de tetrabutilamonio, y un ion de tetrabutil amonio es preferible entre ellos

- 25 El compuesto (II) puede ser una sal de base farmacológicamente aceptable a través de un grupo ácido en la molécula con una base inorgánica u orgánica o similares, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable a través de un grupo básico en la molécula con un ácido inorgánico u orgánico o similar.

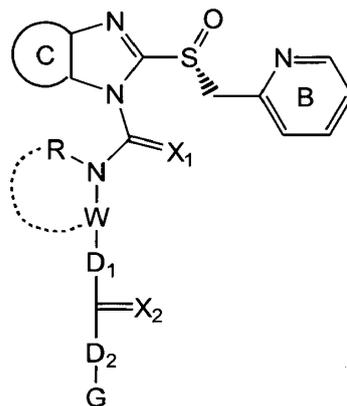
- 30 Los ejemplos de sal de base inorgánica del compuesto (II) incluyen sales con metales alcalinos (tal como sodio, potasio, y similar), metales alcalinos térreos (tal como calcio, y similares), amoníaco, y similares. Los ejemplos de sal de base orgánica del compuesto (II) incluyen sales con dimetilamina, trietilamina, piperazina, pirrolidina, piperidina, 2-feniletilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, piridina, colidina, y similares.

Los ejemplos del sal de adición de ácida del compuesto (II) incluyen sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, hidrocioruro, sulfato, hidrobromato, fosfato, y similares) sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato,

succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y similar).

El Compuesto (II) de la presente invención puede ser un hidrato. El "hidrato" incluye 0,5 a 5,0 hidratos, y son preferentes un hidrato 0,5, un hidrato 1,0, un 1,5 hidrato y un hidrato 2,0.

- 5 El compuesto (II) de la presente invención incluye racematos y compuestos ópticamente activos. El compuesto ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico (ee) de 90% o preferentemente más, más preferentemente 99% o más en base a uno de los enantiómeros. El compuesto ópticamente activo es preferentemente (R) -isómero representado por la siguiente fórmula:



- 10 Donde los símbolos son como se define más arriba.

Los ejemplos específicos preferentes del compuesto (II) incluyen:

Acetato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

- 15 Trimetilacetato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

Ciclohexanecarboxilato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

Benzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

- 20 Benzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

4-metoxibenzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

- 25 3-clorobenzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

3,4-difluorobenzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

4-trifluorometoxibenzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

- 30 4-fluorobenzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

- 35 2-piridinacarboxilato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

Metoxiacetato de 2-[metil[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

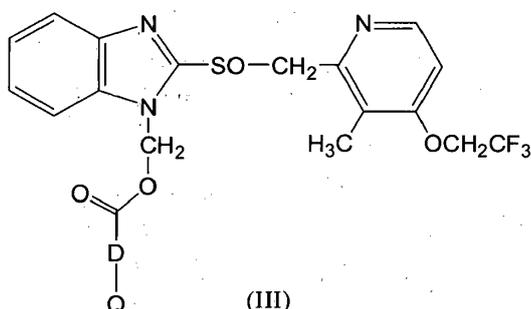
	Carbonato	de	etil
	2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Carbonato	de	isopropil
	2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
5	Carbonato	de	isopropil
	2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Carbonato	de	bencil
	2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
10	Carbonato de 2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo tetrahidropiran-4-ilo;		
	Carbonato	de	2-metoxietil
	2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Acetato	de	2-[etil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
15	Acetato		de
	2-[isopropil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Carbonato	de	etil
	2-[isopropil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
20	Acetato		de
	2-[ciclohexil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Carbonato	de	etil
	2-[ciclohexil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Acetato		de
	2-[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo;		
25	Acetato de 2-[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo;		
	Carbonato	de	terc-butil
	[2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]-3-piridil]metilo;		
30	Acetato	de	2-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]bencilo;
	Acetato	de	2-[[2-(acetiloxi)etil] [[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol]carbonil]amino]etilo;
	Acetato	de	[(2S)-1-[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]-2-pirrolidinil]metilo;
35	[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]acetato de etilo;		
	Benzoato	de	2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo;
40	Benzoato de 3-[metil[[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propilo;		
	Carbonato	de	tetrahidropiran-4-il
	2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Carbonato	de	etil
	2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
45	Carbonato	de	etil
	2-[metil[[[S)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;		
	Carbonato	de	etil

- 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etilo;
 Acetato de
 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etilo;
- 5 Acetato de
 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](fenil)amino]etilo;
 Acetato de 4-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]butilo;
- 10 Carbonato de etil
 4-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]butilo;
 Carbonato de etil
 3-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propilo;
 Acetato de 3-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propilo;
- 15 Diacetato de 3-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propano-1,2-diilo;
 Biscarbonato de dietil
 3-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]propano-1,2-diilo;
- 20 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etilo 3-clorobenzoato;
 Acetato de 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- 25 Carbonato de 2-etoxietil
 2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-il]carbonil]amino]etilo;
 Carbonato de
 3-metoxipropil 2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- 30 N,N-dimetilglicinato de
 2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
 S-[2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etil]tioacetato;
- 35 Carbonato de etil
 2-[2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etoxi]etilo;
 Carbonato de etil
 2-[metil[[2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etoxi]carbonil]-amino]etilo;
- Carbonato de etil
 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](etil)amino]etilo;
 Acetato de 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo;
- 40 Carbonato de etil
 2-[[[S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo;
 Carbonato de etil
 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo;
- Acetato de 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](fenil)amino]etilo;
- 45 Carbonato de etil
 2-[[[5-(difluorometoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo;
 1-metilpiperidina-4-carboxilato de
 2-[metil[[R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;

- Acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil] [[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- Carbonato de 1-metil-4-piperidinil 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- 5 Acetato de 2-[[4-(aminocarbonil)fenil] [[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- Carbonato de (-)-etil 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil(metil)amino]etilo;
- 10 Carbonato de (+)-etil 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil(metil)amino]etilo; y sales del mismo.
- [0254] Los siguientes compuestos y sales de los mismos son particularmente preferentes:
- Acetato de 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- 15 Carbonato de etil 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- Carbonato de tetrahidropiran-4-il 2-[metil[[[(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- 20 Carbonato de tetrahidropiran-4-il 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- Carbonato de etil 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- Carbonato de etil 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]etilo;
- 25 Acetato de 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il]carbonil](metil)amino]etilo;
- Acetato de 2-[metil[[2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil]amino]etilo;
- Carbonato de etil 2-[[[5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil(metil)amino]etilo;
- 30 Carbonato de etil 2-[[[(S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo;
- Carbonato de etil 2-[[[2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil(metil)amino]etilo; y
- 35 Carbonato de etil 2-[[[5-(difluorometoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol-1-il]carbonil](metil)amino]etilo.

El compuesto (II) puede producirse de acuerdo al documento JP-A 2004-307457.

Los ejemplos del profármaco descrito más arriba incluyen un compuesto de bencimidazol representado por la siguiente fórmula (III):



Y una sal del mismo.

- 5 En la fórmula (III), D representa un átomo de oxígeno o un enlace, y Q representa un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

El "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por Q incluye un grupo hidrocarburo alifático y un grupo hidrocarburo aromático. El grupo hidrocarburo alifático como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado. El grupo hidrocarburo tiene preferentemente de 1 a 14 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen alquilo C1-6, alquenilo C2-6 o, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-8 y grupos arilo C6-14, preferentemente alquilo C1-6, grupos cicloalquilo C3-8 y grupos arilo C6-1, y más preferentemente grupos alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-8.

10

El "grupo alquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado, preferentemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono ("grupo alquilo C1-6"). Los ejemplos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo y 2-etilbutilo. Más preferidos son los grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo alquilo" representado por Q preferentemente incluyen metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo, y más preferentemente terc-butilo.

15

El "grupo alquenilo C2-6" se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del grupo alquenilo incluyen vinilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, terc-butenilo, n-pentenilo, isopentenilo, neopentenilo, 1-metilpropenilo, n-hexenilo, isohexenilo, 1,1-dimetilbutenilo, 2,2-dimetilbutenilo, 3 dimetilbutenilo, 3,3-dimetilpropenilo y 2-etilbutenilo. Se prefieren los grupos alquenilo que tienen 2 a 4 átomos de carbono, entre otras cosas, vinilo, n-propenilo e isopropenilo.

20

El "grupo alquinilo C2-6" se refiere a un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquinilo incluyen etinilo, n-propinil (1-propinilo), isopropinilo (2-propinilo), n-butinilo, isobutinilo, sec-butinilo, terc-butinilo, n-pentinilo, isopentinilo, neopentinilo, 1-metilpropinilo, n-hexinilo, isohexinilo, 1,1-dimetilbutinilo, 2,2 dimetilbutinilo, 3,3-dimetilbutinilo, 3,3-dimetilpropinilo y 2-etilbutinilo. Se prefieren los grupos alquinilo que tienen 2 a 3 átomos de carbono, entre otras cosas, etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

25

El "grupo cicloalquilo C3-8" se refiere a un grupo cicloalquilo lineal o ramificado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Se prefieren grupos cicloalquilo que tienen 5 a 7 átomos de carbono, entre otras cosas, ciclohexilo, cicloheptilo, y particularmente ciclohexilo.

30

[0263] El "grupo arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico condensado, preferentemente un grupo hidrocarburo que tiene 6 a 14 átomos de carbono ("grupo arilo C6-14"). Los ejemplos del grupo arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y acenaftenilo. Se prefieren los grupos hidrocarburos aromáticos que tienen 6 a 10 átomos de carbono. Entre ellos, un ejemplo particularmente preferible del "grupo arilo" representado por Q es fenilo.

35

El "grupo hidrocarburo" puede ser sustituido, y los ejemplos del sustituyente incluyen arilo C6-14, hidroxilo, halógeno, alcoxi C1-6 que puede estar sustituido con halógeno, aralquiloxi C7-12, alcoxi C1-5-carbonilo, alquil C1-6 que puede estar sustituido con halógeno, y amino puede estar sustituido con alquilo C1-6.

40

Los ejemplos del sustituyente para el "grupo alquilo opcionalmente sustituido" incluyen arilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, aralquiloxi C₇₋₁₂ y alcoxi C₁₋₅-carbonilo. El número del sustituyente es 1 a 5, preferentemente 1 a 3.

Los ejemplos del sustituyente para el "grupos arilo opcionalmente sustituido" incluyen halógeno, alquilo que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, arilo, hidroxilo, alcoxi que puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos, aralquiloxi C₇₋₁₂, y alcoxi C1-5-carbonilo. El número de sustituyente es 1 a 5, preferentemente 1 a 3.

45

El "grupo alquilo C₁₋₆", "grupo alqueno C₂₋₆" y "grupo alquino C₂₋₆" pueden estar sustituidos. Los ejemplos del sustituyente incluyen (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂, (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo, (vii) acilamino, y (viii) amino que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, entre otros, preferentemente (i) a (vii). El número del sustituyente es 1 a 5, preferentemente 1 a 3.

5 El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" y "grupo arilo C₆₋₁₄" pueden estar sustituidos. Los ejemplos del sustituyente incluyen (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂, (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo, (vii) alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, y (viii) amino que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, entre otros, preferentemente (i) a (vii). El número del sustituyente es 1 a 5, preferentemente 1 a 3.

10 En la fórmula (III), Q es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆ o un grupo alquino C₂₋₆ que puede tener sustituyente/s seleccionado/s del grupo que consiste en (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂, (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo y (vii) acilamino; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede tener sustituyente/s seleccionado/s del grupo que consiste en (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂, (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo y (vii) alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno; más preferentemente (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con 1 a 5 halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂ y (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo; o (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) halógeno, (ii) alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con 1 a 5 halógeno, (iii) arilo C₆₋₁₄, (iv) hidroxilo, (v) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con 1 a 5 halógeno, (vi) aralquilo C₇₋₁₂ y (vii) alcoxi C₁₋₅-carbonilo; y más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s seleccionado/s del grupo que consiste en (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂, (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo y (vii) acilamino; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede tener sustituyente/s seleccionado/s del grupo que consiste en (i) arilo C₆₋₁₄, (ii) hidroxilo, (iii) halógeno, (iv) alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, (v) aralquilo C₇₋₁₂, (vi) alcoxi C₁₋₅-carbonilo y (vii) alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno.

Entre ellos, Q es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido con arilo C₆₋₁₄, y particularmente preferentemente un grupo fenilo, un grupo metilo o un grupo terc-butilo.

30 El compuesto (III) puede formar una sal base farmacológicamente aceptable a través de un grupo ácido en la molécula con una base inorgánica u orgánica o similares, o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable a través de un grupo básico en la molécula con un ácido inorgánico u orgánico o similares.

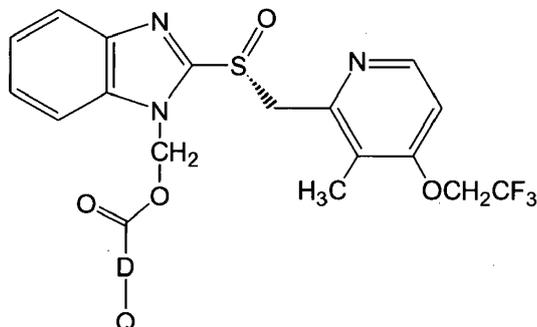
En un aspecto adecuado del compuesto (III) de la presente invención, D es un enlace, y Q es grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo sustituido opcionalmente.

35 Los ejemplos de la sal de base inorgánica del compuesto (III) incluyen sales con metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, y similar), metales alcalinos térreos (por ejemplo, calcio, y similar), amoniaco y similar. Los ejemplos de sal de base orgánica del compuesto (III) incluyen sales con dimetilamina, trietilamina, piperazina, pirrolidina, piperidina, 2-feniletilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, piridina, colidina, y similares.

40 Los ejemplos de la sal de adición ácida del compuesto (III) incluyen sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, hidrocloreto, sulfato, hidrobromato, fosfato, y similares) y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluensulfonato, y similar).

El compuesto (III) de la presente invención puede ser un hidrato. Los ejemplos del "hidrato" incluyen 0,5 a 5,0 hidratos, y son preferentes un hidrato 0,5, un hidrato 1,0, un 1,5 hidrato y un hidrato 2,0.

El compuesto (III) de la presente invención incluye racematos y compuestos ópticamente activos. El compuesto ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de preferentemente 90% o más, más preferentemente 99% o más en base a uno de los enantiómeros. El compuesto ópticamente activo es preferentemente (R)-isómero representado por la siguiente fórmula:



5

donde los símbolos son como se define más arriba.

El compuesto (III) puede producirse por un método conocido per se, por ejemplo, un método descrito en el documento JP-A 2002-187890 o en el documento WO 02/030920 o un método similar al mismo. El compuesto ópticamente activo (III) puede obtenerse por un método de resolución óptica (un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros o un método que utiliza una enzima o un microbio), oxidación asimétrica o similar. El compuesto que se describe en el documento WO 03/27098 como PPI de otros derivados de bencimidazol puede también ser utilizado como la sustancia biológicamente activa de la presente invención.

La cantidad de la sustancia biológicamente activa utilizada en la presente invención difiere dependiendo de la clase de la sustancia biológicamente activa y dosificación, y por ejemplo, la misma es aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferentemente aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso, y más preferentemente aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso de la cantidad total de gránulos de la presente invención. Cuando la sustancia biológicamente activa es PPI tal como un compuesto de bencimidazol, particularmente Lansoprazol o un compuesto ópticamente activo del mismo, la cantidad utilizada de la sustancia biológicamente activa es aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso.

Debido a que una sustancia biológicamente activa que tiene baja toxicidad se utiliza para la producción de los gránulos de la presente invención, los gránulos obtenidos pueden administrarse por vía oral y en forma segura tal como son o como una composición farmacéutica tal como comprimido, cápsula o comprimido de desintegración por vía intraoral, que es producida por mezcla y moldeo junto con un vehículo aceptable para uso farmacéutico de acuerdo a un método conocido per se.

Una dosis diaria del gránulo producido por el método de la presente invención varía en función de la gravedad de los síntomas, edad, sexualidad y peso y el cuerpo de un destinatario, el momento y el intervalo de administración, la clase de ingrediente activo, y similares, y no es particularmente limitado. Por ejemplo, el gránulo se administra por vía oral en una cantidad de 0,5 a aproximadamente 1500 mg / día, preferentemente de aproximadamente 5 a 150 mg / día de un ingrediente activo, a un adulto (peso corporal 60 kg) como un fármaco antiulceroso o similares. La preparación puede ser administrada una vez al día o en 2 a 3 dosis divididas al día.

Debido a que un compuesto de bencimidazol utilizado en la presente invención (por ejemplo Lansoprazol o un compuesto ópticamente activo del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), en particular, (R)-Lansoprazol, exhibe un efecto inhibitorio de la bomba de protones y suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico, es útil para el tratamiento y la profilaxis de las úlceras pépticas (úlceras gástricas por ejemplo, úlceras gástricas debidas a estrés postoperatorio, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, y similar); gastritis; esofagitis erosiva y no erosiva, esofagitis por reflujo tal como esofagitis por reflujo erosiva y no erosiva; enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE Sintomática) tal como enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva y no erosiva; NUD (dispepsia no ulcerosa); cáncer gástrico (incluyendo el cáncer gástrico acompañado por una mayor producción de interleucina-10 debido al polimorfismo genético de interleucina-1); linfoma MALT gástrico; síndrome de Zollinger-Ellison; hiperclorhidria (por ejemplo hiperclorhidria y una úlcera por estrés post-operatorio); hemorragia del tracto digestivo superior causada por úlceras pépticas, úlceras de estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (estrés causado por accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, fallo múltiple de órganos o extensa quemadura que necesita una operación importante que requiere control centralizado después de la operación o cuidados intensivos), para la administración antes de la anestesia, para la eliminación y asistencia de eliminación de *Helicobacter pylori*, y similares, en los mamíferos (tal como ser humano, mono, ovejas, vacas, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, y similares).

En el presente documento, esofagitis por reflujo y enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático (ERGE sintomático) puede ser colectivamente referido como GEPPD.

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalle con referencia a los ejemplos y Experimento de los ejemplos a los que la presente Invención no se limita.

Almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa (HPC-L), polietilenglicol 6000 y óxido de titanio utilizados en los Ejemplos de preparados farmacéuticos estaban en conformidad con la farmacopea japonesa (14ª edición).

5 Ejemplo 1 (no es parte de la invención)

La composición se muestra en la Tabla 1. (R)-Lansoprazol (7,290 g), carbonato de magnesio (1,944 g), sacarosa (apenas molida, 4,820 g) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (1,458 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (15,494 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (4,500 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) se colocaron en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricado por Freund Co.) como núcleos, y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (14,346 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 54 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 160 rpm, velocidad lineal: 339 m/mm, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 78 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo A con un tamaño de partícula de 710 mm a 1400 mm.

Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo A obtenidos de ese modo (15,120 g) se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (19,860 g, contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 7 m³/min, temperatura de suministro de aire: 65°C y temperatura del producto: 40°C (temperatura de precalentamiento durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y después se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia A con un tamaño de partícula de 710 mm a 1,400 mm.

25 Los gránulos de capa intermedia A obtenidos de ese modo se calentaron a 70°C durante 5, 10 y 15 minutos para obtener los gránulos de capa intermedia A-5, A-10 y A-15 respectivamente.

[Tabla 1]

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo (equivalente a 67,5 mg de (R)-lansoprazol):>	
(núcleo)	
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	45 mg
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene el ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	67,5 mg
Carbonato de magnesio	18 mg
Sacarosa (molida)	44,46 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	13,5 mg
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,54 mg
Agua purificada	26,46 mg
Total(Materia sólida)	189 mg
<Composición de líquido de recubrimiento de capa intermedia>	

Hidroxipropilmetilcelulosa	11,82 mg
Talco	4,74 mg
Óxido de titanio	7,08 mg
Agua purificada	212,76 mg
Total(Materia sólida)	23,58 mg
<Composición del gránulo de capa intermedia A>	
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo A	189,0 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	23,58 mg
Total	212,64 mg

[Ejemplo Experimental 1] (no es parte de la invención)

5 Los gránulos de capa intermedia A, A-5, A-10 y A-15 obtenidos en el Ejemplo 1 se ensayaron en cuanto a la propiedad de disolución en un tampón de fosfato (pH 6,8). La Tabla 2 muestra la proporción de la cantidad del ingrediente activo disuelto después de 20 minutos respecto de la cantidad total (contenido) del ingrediente activo contenido en el gránulo de capa intermedia, es decir, tasa de disolución (%).

[Tabla 2]

Tiempo (minutos)	Tasa de disolución (%)			
	A	A-5	A-10	A-15
20	68,3	100,2	97,2	103,4

10 Si bien el gránulo de capa intermedia A, que no fue tratado, mostró una tasa de disolución después de 20 minutos de aproximadamente 70%, todos los gránulos de capa intermedia A-5, A-10 y A-15, que fueron sometidos a un tratamiento térmico, mostraron una tasa de disolución de casi el 100%.

Ejemplo 2 (no es parte de la invención)

15 La composición se muestra en la Tabla 3. El gránulo de capa intermedias A obtenidos en el Ejemplo 1 se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.) y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento para formar una película de liberación controlada, soluble, dependiente del pH. Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos A de liberación controlada, solubles, dependientes del pH con un tamaño de partícula de 1,000 mm a 1,700 mm.

[Tabla 3]

<Composición de líquido de recubrimiento para película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>	
Copolímero de ácido metacrílico (tipo B)	47,85 mg
Copolímero de ácido metacrílico (Tipo A)	15,96 mg
Citrato de trietilo	6,36 mg
Talco	31,89 mg
Etanol	826,69 mg

Agua purificada	91,85 mg
Total (Materia sólida)	102,06 mg
<Composición de gránulo A de liberación controlada, soluble, dependiente del pH >	
Gránulo de capa intermedia A	212,64 mg
Líquido de recubrimiento for película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	102,06 mg
Total	314,7 mg

Ejemplo 3

- 5 La composición se muestra en la Tabla 4. (R)-Lansoprazol (3,645 g), carbonato de magnesio (972 g), sacarosa (molida, 2,401 g) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (729 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (7,747 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (2,250 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) se colocaron en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricado por Freund Co.) como núcleos, y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (7,173 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 27 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 120 rpm, velocidad lineal: 226 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 147 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo B con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.
- 10
- 15 Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo B obtenidos de ese modo (15,120 g) se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (19,860 g, contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 7 m³/min, temperatura de suministro de aire: 65°C y temperatura del producto: 40°C (temperatura de precalentamiento durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia B con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.
- 20
- 25 Los gránulos de capa intermedia B obtenidos de ese modo (18,070 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.) y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento de película entérica (23,850 g; contenido sólido: 18%). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 1,5 m³/min, temperatura de suministro de aire: 65°C, velocidad de inyección de líquido: 15 g/min y presión de pulverización de aire: 3 kg/cm². Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos A entéricos con un tamaño de partícula de 850 µm a 1,400 µm.
- 30
- 35 Los gránulos de capa intermedia B (15,310 g) obtenidos como se describe más arriba se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (FD-S2, fabricada por POWREX Co.), y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento (77,160 g, contenido sólido: 10%) para formar una película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH. Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos B de liberación controlada, solubles, dependientes del pH con un tamaño de partícula de 1,000 µm a 1,700 µm.
- 40 Talco y Dióxido de silicio coloidal se mezclaron con los gránulos A entéricos o los gránulos B de liberación controlada, solubles, dependientes del pH. Los gránulo A mixtos entéricos obtenidos de ese modo (87 mg: equivalente a 22,5 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos de ese modo (315 mg: equivalente a 67,5 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC larga No. 1.
- La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% de ERH o menos.

[Tabla 4]

ES 2 550 626 T3

Tabla de composición		
<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	15,0 mg	45,0 mg
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)		
(R)-Lansoprazol	22,5 mg	67,5 mg
Carbonato de magnesio	6,0 mg	18,0 mg
Sacarosa (molida)	14,82 mg	44,46 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	4,5 mg	13,5 mg
(Líquido aglutinante)		
Hidroxipropilcelulosa	0,18 mg	0,54 mg
Agua purificada	8,82 mg	26,46 mg
Total (Materia sólida)	63,0 mg	189,0 mg
<Composición de Líquido de recubrimiento de capa intermedia>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,94 mg	11,82 mg
Talco	1,58 mg	4,74 mg
Óxido de titanio	2,36 mg	7,08 mg
Agua purificada	70,92 mg	212,76 mg
Total (Materia sólida)	7,86 mg	23,58 mg
<Composición del gránulo de capa intermedia B>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo B	63,0 mg	189,0 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	7,86 mg	23,58 mg
Total	70,88 mg	212,64 mg

ES 2 550 626 T3

<Composición de Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Ácido metacrílico	35,1 mg	-
Copolímero (Dispersión (Líquido de materia sólida)	10,53 mg)	
Polietilenglicol 6000	1,05 mg	-
Polisorbato 80	0,48 mg	-
Óxido de titanio	1,05 mg	-
Talco	2,92 mg	-
Agua purificada	48,46 mg	-
Total (Materia sólida)	16,03 mg	-
<Composición de Gránulo entérico>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Gránulo de capa intermedia B	70,88 mg	-
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica	16,03 mg	-
Total	86,91 mg	-
<Composición de líquido de recubrimiento para película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Copolímero de ácido metacrílico (Tipo B)	-	47,85 mg
Copolímero de ácido metacrílico (Tipo A)	-	15,96 mg
Citrato de trietilo	-	6,36 mg
Talco	-	31,89 mg
Etanol	-	826,69 mg
Agua purificada	-	91,85 mg
Total (Materia sólida)	-	102,06 mg
<Composición de gránulo de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>		
	Gránulo mixto	gránulo mixto B de liberación

ES 2 550 626 T3

	entérico A	controlada, soluble, dependiente del pH B
Gránulo de capa intermedia B	-	212,64 mg
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-	102,06 mg
Total	-	314,7 mg
<Composición de gránulo mixto entérico y gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>		
	Gránulo mixto entérico A	gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B
Gránulo entérico A	86,91 mg	
gránulo B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-	314,7 mg
Talco	0,045 mg	0,195 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,045 mg	0,195 mg
Total	87,0 mg	315,0 mg
<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 90 mg de (R)-lansoprazol)>		
		preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico A		87,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente de pH		315,0 mg
Cápsula GPMC		Cápsula No. 1 larga

Ejemplo 4

5 La composición se muestra en la Tabla 5. (R)-Lansoprazol (3,645 g), carbonato de magnesio (972 g), sacarosa (2,400 g, molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (729 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (7,746 g en total).
 10 Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (2,250 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) se colocaron en un granulador de lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricado por Freund Co.) como núcleos, y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (7,173 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 21,6 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 120 rpm, velocidad lineal: 226 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 147 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener el gránulo de ingrediente farmacéuticos C con un tamaño de partícula de 710 mm a 1,400 mm.

15

[Tabla 5]

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>	
(Núcleo)	
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	23,8%
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	35,7%
Carbonato de magnesio	7,1%
Sacarosa (molida)	23,6%
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	7,1%
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,3%
Total	100%

Ejemplo 5

5 Los gránulos de un ingrediente farmacéutico activo que tienen la misma composición que el gránulo de ingrediente farmacéutico activo producido en el Ejemplo 4 se produjeron en condiciones de producción diferentes. (R)-Lansoprazol (1,355 g), carbonato de magnesio (361 g), sacarosa (893 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (271 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,880 g in total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (752,8 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de

10 granulación de lecho fluidizado centrífugo (CF360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con e material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,400 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 9 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del

15 ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 139 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener el gránulo de ingrediente farmacéuticos D con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Ejemplo 6

20 La composición se muestra en la Tabla 6. (R)-Lansoprazol (493 g), carbonato de magnesio (361 g), sacarosa (1,745 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (272 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,880 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (755,8 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía

25 un ingrediente farmacéutico activo (2,400 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,8 g (materia sólida)) para obtener los gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 139 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para

30 obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo E con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

[Tabla 6]

<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>	
(Núcleo)	
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	23,9%
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	13%
Carbonato de magnesio	9,5%
Sacarosa (molida)	46,1%
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	7,2%
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,3%
Total	100%

Ejemplo 7

- 5 La composición se muestra en la Tabla 7. (R)-Lansoprazol (246 g), carbonato de magnesio (361 g), sacarosa (2,000 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (272 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contenga un ingrediente farmacéutico activo (2,880 g in total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (755,8 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,400 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,8 g (materia sólida)) para obtener los gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 139 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo F con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

[Tabla 7]

<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>	
(Núcleo)	
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	23,9%
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene Ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	6,5%
Carbonato de magnesio	9,5%
Sacarosa (molida)	52,6%
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	7,2%

<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo (ingredientes sólidos)>	
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,3%
Total	100%

[Ejemplo Comparativo 1]

Los gránulos de un ingrediente farmacéutico activo que tenían la misma composición que el gránulo de ingrediente farmacéutico activo producido en el Ejemplo 4 se produjeron en condiciones de producción diferentes. (R)-Lansoprazol (7,290 g), carbonato de magnesio (1,944 g), sacarosa (4,800 g, molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (1,458 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (15,492 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (4,500 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación en lecho fluidizado centrífugo (CF-600S, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (14,350 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 43,2 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 160 rpm, velocidad lineal: 339 m/min y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 78 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener los gránulos de ingrediente farmacéutico activo G con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Ejemplo 8

Los perfiles de disolución de los gránulos de ingrediente farmacéutico activo C, D, E y F obtenidos en los Ejemplos 4, 5, 6 y 7 y el gránulo de ingrediente farmacéutico activo G obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 se determinaron en un tampón de fosfato (pH 6,8). Como resultado, el ingrediente farmacéutico activo fue disuelto casi todo a partir de los gránulos de ingrediente farmacéutico activo C, D, E y F en 20 minutos, es decir, la tasa de disolución fue aproximadamente 100%. Por otro lado, la tasa de disolución del ingrediente farmacéutico activo a partir del gránulo de ingrediente farmacéutico activo G fue aproximadamente 60% en 20 minutos, es decir, la disolución del ingrediente farmacéutico activo a partir del gránulo de ingrediente farmacéutico activo G fue demorada aparentemente.

Ejemplo 9 (no es parte de la invención)

La composición se muestra en la Tabla 8. (R)-Lansoprazol (450 g), carbonato de magnesio (330 g), sacarosa (1,601 g; molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (248,4 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,629 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (724,5 g; NONPAREL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación y volteo centrífuga (CF-360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un ingrediente farmacéutico activo (2,416 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,4 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos.

El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min y velocidad de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 138 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de ingrediente farmacéutico activo H con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo H (4,680 g) obtenidos de ese modo se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (6,141 g; contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 2,4 m³/min, temperatura de suministro de aire: 70°C y temperatura del producto: 42°C (temperatura de precalentamiento, durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia C con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

Los gránulos de capa intermedia C (4,388 g) obtenidos de ese modo se colocaron en máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.), y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento (5,875 g, contenido sólido: 18%)

ES 2 550 626 T3

5 para formar una película de recubrimiento entérica. El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 2,4 m³/min, temperatura de suministro de aire: 66°C, velocidad de inyección de líquido: 24 g/min y presión de aire de pulverización: 3 kg/cm². Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos entéricos B con un tamaño de partícula de 8,50 mm a 1,400 mm.

Talco y dióxido de silicio coloidal se mezclaron con los gránulos B entéricos obtenidos para obtener gránulos B mixtos entéricos.

10 Los gránulos B mixtos entéricos (80 mg: equivalente a 7,5 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (105 mg, equivalente a 22,5 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 3.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

[Tabla 8]

Tabla de composición	
<Composición de gránulo de ingrediente farmacéutico activo>	
	Gránulo mixto entérico B
Gránulo de sacarosa-almidón	13,8 mg
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene el ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	7,5 mg
Carbonato de magnesio	5,5 mg
Sacarosa (molida)	26,68 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	4,14 mg
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,16 mg
Agua purificada	7,84 mg
Total (Materia sólida)	57,78 mg
<Composición de Líquido de recubrimiento de capa intermedia>	
	Gránulo mixto entérico B
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6 mg
Talco	1,44 mg
Óxido de titanio	2,18 mg
Agua purificada	64,98 mg
Total (Materia sólida)	7,22 mg

ES 2 550 626 T3

<Composición del gránulo de capa intermedia>	
	Gránulo mixto entérico B
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo	57,78 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	7,22 mg
Total	65 mg
<Composición de líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica>	
	Gránulo mixto entérico B
Copolímero de ácido metacrílico	32,2 mg
(Líquido disperso)	(Materia sólida 9,66 mg)
Polietilenglicol 6000	0,96 mg
Polisorbato 80	0,44 mg
Óxido de titanio	0,96 mg
Talco	2,9 mg
Agua purificada	45,43 mg
Total (Materia sólida)	14,92 mg
<Composición de Gránulo entérico>	
	Gránulo mixto entérico B
Gránulo C de capa intermedia	65 mg
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica	14,92 mg
Total	79,92 mg
<Composición de gránulo mixto entérico y gránulo mixto de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>	
	Gránulo mixto entérico B
Gránulo mixto entérico B	79,92 mg
gránulo de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-
Talco	0,04 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,04 mg
Total	80,0 mg

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 30 mg de (R)-lansoprazol)>	
	preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico B	80,0 mg
gránulo mixto B, de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	105,0 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No.3

Ejemplo 10

5 Los gránulos B mixtos entéricos (120 mg: equivalente a 11,25 mg of (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (157,5 mg: equivalente a 33,75 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 2.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 45 mg de (R)-lansoprazol)>

	Preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico B	120,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	157,5 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No. 2

10 Ejemplo 11

Los gránulos B mixtos entéricos (160 mg: equivalente a 15 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (210 mg: equivalente a 45 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 1.

15 [0313] La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 60 mg de (R)-lansoprazol)>

	Preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico B	160,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B	210,0 mg
Cápsula de HPMC	No. 1 Capsule

Ejemplo 12 (no es parte de la invención)

20 La composición se muestra en la Tabla 9. (R)-Lansoprazol (225 g), carbonato de magnesio (330 g), sacarosa (1,826 g: molida) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (248,4 g) se mezclaron utilizando un granulador vertical para preparar un material de pulverización o espolvoreo que contuviera un ingrediente farmacéutico activo (2,629 g en total). Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón de maíz (724,5 g; NONPAREIL 101-750, fabricados por Freund Co.) como núcleos se colocaron en una máquina de granulación y volteo centrífuga (CF-360, fabricada por Freund Co.), y después se pulverizaron o espolvorearon con el material de pulverización o espolvoreo que contenía un
25 ingrediente farmacéutico activo (2,416 g) mientras se pulverizaban con una solución de hidroxipropilcelulosa (solución acuosa al 2%: p/p) (cantidad de pulverización final: 8,4 g (materia sólida)) para obtener gránulos esféricos. El recubrimiento se realizó en las condiciones de velocidad de rotor: 240 rpm, velocidad lineal: 271 m/min, y velocidad

ES 2 550 626 T3

de pulverización o espolvoreo del ingrediente farmacéutico activo por 1 g del núcleo: 138 mg/min/g. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener el gránulo de ingrediente farmacéutico activos I con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

5 Los gránulos de ingrediente farmacéutico activo D (2,311 g) obtenidos como se describe más arriba se recubrieron con un líquido de recubrimiento de capa intermedia (3,032 g, contenido sólido: 10%) utilizando una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.). El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 1,5 m³/min, temperatura de suministro de aire: 70°C y temperatura del producto: 42°C (temperatura de precalentamiento, durante el proceso). Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40 °C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos de capa intermedia D con un tamaño de partícula de 710 µm a 1,400 µm.

15 Los gránulos de capa intermedia D (2,145 g) obtenidos como se describe más arriba se colocaron en una máquina de recubrimiento y granulación en lecho fluidizado (MP-10, fabricada por POWREX Co.), y después se calentaron a 70°C durante 5 minutos. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un líquido de recubrimiento (2,872 g, contenido sólido: 18%) para una película de recubrimiento entérica. El recubrimiento se realizó en las condiciones de tasa de suministro de aire: 1,5 m³/min, temperatura de suministro de aire: 70°C, velocidad de inyección de líquido: 16,5 g/min y presión de aire de pulverización: 3 kg/cm². Los gránulos esféricos obtenidos de ese modo se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron con un tamiz redondo para obtener gránulos C entéricos con un tamaño de partícula de 850 µm a 1,400 µm.

20 Los gránulos C entéricos obtenidos de ese modo se mezclaron con talco y anhídrido de ácido silícico liviano para obtener gránulos C mixtos entéricos.

El gránulos C mixtos entéricos (80 mg, equivalente a 7,5 mg de (R)-lansoprazol) y los gránulos B mixtos, de liberación controlada, solubles, dependientes del pH obtenidos en el Ejemplo 3 (52,5 mg, equivalente a 22,5 mg de (R)-lansoprazol) se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 4.

25 La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

[Tabla 9]

Tabla de composición	
<Composición de Gránulo de ingrediente farmacéutico activo >	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo esférico de sacarosa-almidón	13,8 mg
(Material de pulverización o espolvoreo que contiene el ingrediente farmacéutico activo)	
(R)-Lansoprazol	3,75 mg
Carbonato de magnesio	5,5 mg
Sacarosa (molida)	30,43 mg
Hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	4,14 mg
(Líquido aglutinante)	
Hidroxipropilcelulosa	0,16 mg
Agua purificada	7,84 mg
Total (materia sólida)	57,78 mg
<Composición de Líquido de recubrimiento de capa intermedia>	

ES 2 550 626 T3

	Gránulo mixto entérico C
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6 mg
Talco	1,44 mg
Óxido de titanio	2,18 mg
Agua purificada	64,98 mg
Total (Materia sólida)	7,22 mg
<Composición del gránulo de capa intermedia>	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo de ingrediente farmacéutico activo I	57,78 mg
Líquido de recubrimiento de capa intermedia	7,22 mg
Total	65 mg
<Composición de Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica>	
	Gránulo mixto entérico C
Copolímero de ácido metacrílico	32,2 mg
(Líquido de dispersión)	(Materia sólida 9,66 mg)
Polietilenglicol 6000	0,96 mg
Polisorbato 80	0,44 mg
Óxido de titanio	0,96 mg
Talco	2,9 mg
Agua purificada	45,43 mg
Total (Materia sólida)	14,92 mg
<Composición de gránulo entérico>	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo D de capa intermedia	65 mg
Líquido de recubrimiento para película de recubrimiento entérica	14,92 mg
Total	79,92 mg
<Composición de gránulo mixto entérico y gránulo mixto de liberación controlada, soluble, dependiente del pH>	
	Gránulo mixto entérico C
Gránulo entérico C	79,92 mg
Gránulo de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	-

ES 2 550 626 T3

Talco	0,04 mg
Anhídrido de ácido silícico liviano	0,04 mg
Total	80,0 mg
<Composición de preparación de la cápsula (equivalente a 15 mg de (R)-lansoprazol)>	
	preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico C	80,0 mg
Gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH	52,5 mg
Cápsula de HPMC	Cápsula No. 4

Ejemplo 13

5 El gránulo mixto entérico A (58 mg; equivalente a 15 mg de (R)-lansoprazol) y el gránulo mixto B, de liberación controlada, soluble, dependiente del pH (210 mg; equivalente a 45 mg de (R)-lansoprazol) que se obtuvieron en el Ejemplo 3 se encapsularon en una cápsula de HPMC No. 2.

La cápsula de HPMC obtenida de ese modo se secó al vacío a 40°C durante 2 horas para obtener una preparación de cápsula de HPMC con un contenido de humedad de 22% RH o menos.

<Composición de preparación de la cápsula>

	preparación de cápsula de HPMC
Gránulo mixto entérico A	58,0 mg
gránulo mixto B de liberación controlada, soluble, dependiente del pH B	210,0 mg
Cápsula de HPMC	No. 2 Capsule

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de granulación en lecho fluidizado centrífugo para gránulos de un ingrediente farmacéutico activo, que comprende pulverizar o espolvorear un material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo que contiene una sustancia biológicamente activa a una velocidad de pulverización o espolvoreo de aproximadamente 90 mg/min o más por 1 g de los núcleos mientras se pulveriza un líquido aglutinante a los núcleos, donde un peso total de alimentación por área unitaria para una máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo es aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^2$ o más; y donde la relación de (velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo por 1 g de los núcleos)/(velocidad lineal) es de 0,27 a 2 mg/m.
- 10 2. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde la velocidad de pulverización o espolvoreo del material de pulverización o espolvoreo que contiene un ingrediente farmacéutico activo es de 90 a 250 mg/min.
3. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde el peso de alimentación total por área unitaria para un máquina de granulación y recubrimiento en lecho fluidizado centrífugo es de $1,5$ a 6 g/cm^2 .
4. Un gránulo obtenido mediante el método de granulación de acuerdo a la reivindicación 1.

15