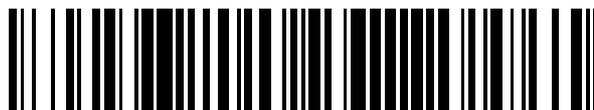


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 457**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011 E 11792704 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2580206**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable**

30 Prioridad:

**11.06.2010 KR 20100055549**

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

**18.01.2016**

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)  
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon  
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, YONG IL;  
KIM, KYEONG SOO;  
JANG, KI YOUNG;  
KIM, YO HAN;  
PARK, JAE HYUN y  
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 556 457 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

Composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con estabilidad de almacenamiento mejorada.

**Antecedentes de la invención**

10 Hay muchos sistemas de transducción de señales en las células que están funcionalmente ligados uno con otro para controlar la proliferación, crecimiento, y apoptosis de las células (Kaelin, Nature Reviews Cancer, 2005, 5: 689). La interrupción del sistema de control intracelular por factores genéticos o ambientales ocasiona la amplificación anormal o la destrucción de la transducción de señales llevando a la generación de células tumorales (Hanahan and Weinberg, Cell, 2000, 100: 57).

15 Las proteína tirosina cinasas desempeñan importantes papeles en dicha transducción de señales intracelulares (Melnikova and Golden, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3: 993), y se ha observado frecuentemente en las células cancerosas la expresión o mutación anormal de las mismas. Una proteína tirosina cinasa es una enzima que cataliza el transporte de un grupo fosfato desde ATP a tirosina en sustratos de proteína. Muchas proteínas del receptor del factor de crecimiento funcionan como una tirosina cinasa para transportar señales celulares. La interacción entre los factores de crecimiento y sus receptores es esencial para el control normal del crecimiento celular, pero la transducción anormal de señales causada por la mutación o sobreexpresión de dichos receptores induce a menudo a células tumorales y cánceres.

20 Las proteína tirosina cinasas han sido clasificadas en muchas familias de acuerdo con sus tipos de factor del crecimiento, y en particular han sido muy estudiados el factor de crecimiento de células epiteliales (EGF) y su receptor EGF tirosina cinasa (EGFR) (Hynes and Lane, Nature Reviews Cancer, 2005, 5: 341). Una tirosina cinasa EGFR, una proteína transmembranal, está compuesta de un receptor y una tirosina cinasa, y emite señales extracelulares al núcleo celular a través de la membrana celular. Varias tirosina cinasas EGFR se clasifican basándose en sus características estructurales, en EGFR (Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3 y Erb-B4, cada una de las cuales puede formar un complejo de liberación de señales homodímero o heterodímero junto con otros subtipos. Se ha publicado que la sobreexpresión de dos o más de dichos heterodímeros en neoplasias malignas puede dar como resultado el aumento de la transmutación. Dicha sobreexpresión se observa a menudo en los tumores malignos.

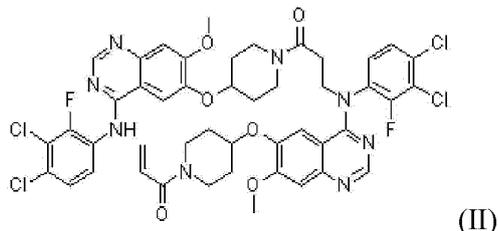
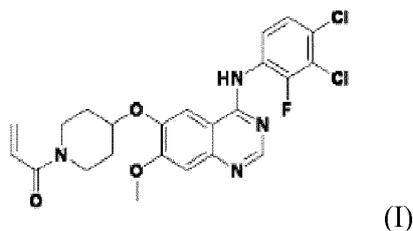
30 Los fármacos Gefitinib o Erlotinib, desarrollados como moléculas pequeñas para la inhibición de tirosina cinasas EGFR, inhiben selectiva y reversiblemente el EGFR (Erb-B1), un subtipo de EGFR, y han sido utilizados como agentes de tratamiento para el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). El fármaco Lapatinib, aprobado como un agente de tratamiento para el cáncer de mama por la Administración de los Estados Unidos para alimentos y fármacos (FDA) en 2007, inhibe de forma reversible tanto el Erb-B1 como el Erb-B2 entre los subtipos de EGFR.

35 También, están actualmente en ensayos clínicos varios fármacos para inhibir las tirosina cinasas EGFR, p. ej., inhibidores irreversibles tales como Canertinib, HKI-272, BIBW-2992 y PF00299804, e inhibidores reversibles tales como AEE-788, CP24714, ARRY334543 y AV-412. Estos inhibidores se desarrollan para inhibir selectivamente Erb-B2, simultáneamente inhiben dos o más subtipos de EGFR incluyendo Erb-B1, o EGFR y otros receptores.

40 En los resultados de los ensayos clínicos para tratar el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, estos inhibidores irreversibles demostraron mejor actividad farmacológica en comparación con los inhibidores reversibles convencionales. Sin embargo, dichos fármacos no proporcionan efectos terapéuticos importantes a los pacientes que padecen cáncer resistente a los fármacos.

45 Por lo tanto, ha existido una necesidad continua de desarrollar un nuevo fármaco eficaz para tratar dicho cáncer resistente en comparación con los inhibidores convencionales irreversibles sin producir a la vez efectos secundarios adversos. De acuerdo con esta necesidad, los presentes inventores han desarrollado un nuevo compuesto que inhibe selectiva y eficazmente el crecimiento de las células cancerosas y el desarrollo de resistencia a los fármacos inducida por los EGFR y los mutantes de EGFR sin efectos secundarios, como se describe en la Publicación de la patente de Corea, en trámite, N° 2008-0107294.

50 Los presentes inventores han desarrollado también diversas formas de formulación que comprenden 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de la fórmula (I) descrita en la Publicación de la patente de Corea, en trámite, N° 2008-0107294 como un ingrediente activo. Sin embargo, la formulación preparada utilizando aditivos convencionales farmacéuticos aceptables produjo una reducción de la cantidad del compuesto y facilitó la formación de un compuesto de la fórmula (II) (impureza E) durante un período de almacenamiento.



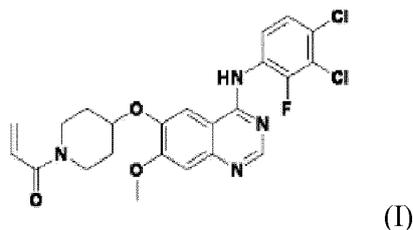
La pureza del ingrediente activo es un factor importante para preparar una composición farmacéutica eficaz y segura. Especialmente, los fármacos anticáncer aplicados a los pacientes que padecen cáncer que tienen un sistema inmunitario muy débil es necesario que comprendan un ingrediente activo con una pureza máxima. Las impurezas de un fármaco tales como productos degradados procedentes del producto farmacológico final inducidos por diferentes factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz en adición a las impurezas capaces de ser eliminadas en el procedimiento de preparación del ingrediente activo pueden causar varios efectos secundarios a los pacientes que están siendo tratados.

- 5
- 10 Por lo tanto, los presentes inventores se han esforzado en mejorar las estabilidades del compuesto de la fórmula (I) inhibiendo la formación de todas las impurezas, y han encontrado que un aditivo ácido es eficaz para mejorar las estabilidades del ingrediente activo de la invención.

#### Sumario de la invención

- 15 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con estabilidad mejorada.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un aditivo ácido:



en donde dicho aditivo ácido es ácido algínico o SiO<sub>2</sub>.

#### 20 Breve descripción de los dibujos

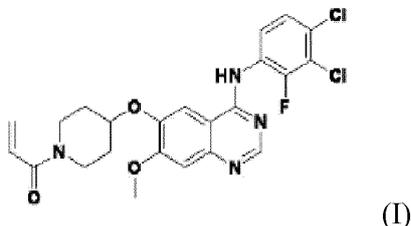
El objetivo anterior y otros objetivos y características de la presente invención quedarán claros a partir de la siguiente descripción de la invención, tomada junto con los dibujos adjuntos, que muestran respectivamente:

- Fig. 1: las estabilidades a 60 °C de las formulaciones preparadas de acuerdo con los ejemplos 1 a 7, y el ejemplo comparativo 1;
- 25 Fig. 2: las estabilidades de las formulaciones según la cantidad de aditivo ácido;
- Fig. 3: las estabilidades a 60 °C de las formulaciones preparadas de acuerdo con el ejemplo de referencia 1, y los ejemplos comparativos 2 a 5; y
- Fig. 4: las estabilidades a 60 °C de las formulaciones preparadas de acuerdo con los ejemplos de referencia 11 y 12, y el ejemplo comparativo 6.

30

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un aditivo ácido:



5 en donde dicho aditivo ácido es ácido alginico o  $\text{SiO}_2$ .

La composición farmacéutica según la presente invención mejora la estabilidad del ingrediente activo empleando un aditivo ácido e inhibiendo la formación de impurezas. La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) como el ingrediente activo presenta una baja estabilidad debido a las impurezas formadas durante el período de almacenamiento. Sin embargo, la composición farmacéutica de la invención preparada empleando un aditivo ácido que es ácido alginico o  $\text{SiO}_2$  puede inhibir de modo más efectivo la formación de impurezas en comparación con una composición farmacéutica preparada reduciendo el contenido de agua, o añadiendo un excipiente o estabilizante particular en el procedimiento de preparación.

Cada ingrediente de la composición farmacéutica de la invención se describe en detalle a continuación.

**(1) ingrediente activo**

15 El ingrediente activo utilizado en la composición farmacéutica de la presente invención es 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de la fórmula (I) o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de la fórmula (I) ha sido descrito como un nuevo compuesto que puede inhibir de modo selectivo y eficaz el crecimiento de las células cancerosas y el desarrollo de resistencia a los fármacos inducida por los EGFR y los mutantes de EGFR, sin producir a la vez efectos secundarios adversos (véase la Publicación de la patente de Corea, en trámite, N° 2008-0107294).

En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a una sal de adición de ácido de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico, o una sal metálica. Preferiblemente, los ejemplos de la sal de adición de ácido inorgánico pueden incluir sales de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido disulfúrico; los ejemplos de la sal de ácido orgánico pueden incluir sales de ácido málico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido besílico, ácido cam sílico, o ácido edisílico; y los ejemplos de sales metálicas pueden incluir sal de calcio, sal de sodio, sal de magnesio, sal de estroncio, o sal de potasio.

En la composición se puede incluir una cantidad que varía de 0,1 mg a 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención por 1 unidad de formulación.

**(2) Aditivo ácido**

El aditivo ácido utilizado en la composición farmacéutica de la presente invención es ácido alginico o  $\text{SiO}_2$ .

El ácido alginico y el  $\text{SiO}_2$  son materiales que presentan un pH de 1 a 6 cuando se disuelven o dispersan en agua a una concentración de 1 a 5 % (p/v).

En la composición farmacéutica de la presente invención, el aditivo ácido se puede emplear en una cantidad que varía de 0,1 a 100 partes en peso, preferiblemente, 0,25 a 50 partes en peso, basado en 1 parte en peso del compuesto de la fórmula (I).

El aditivo ácido se puede añadir durante el procedimiento de granulación húmeda o seca del compuesto de la fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable (p. ej., un disgregante, un lubricante, un diluyente y similares), o incluso después del proceso de granulación. También, se puede añadir a una mezcla del compuesto de la fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable para compresión directa o para llenado en cápsulas.

**(3) Otros ingredientes**

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un excipiente seleccionado de un diluyente, un aglutinante, un disgregante, y un lubricante. Los ejemplos de diluyente pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, manitol, fosfato de calcio y similares; los ejemplos de aglutinante pueden incluir povidona, hidroxipropil celulosa, 1-hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetil celulosa sódica y similares; los

ejemplos de disgregante pueden incluir crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón y similares; y los ejemplos de lubricante pueden incluir estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y similares.

5 Preferiblemente, el diluyente se puede utilizar en una cantidad que varía de 20 a 80 % en peso, el aglutinante se puede utilizar en una cantidad que varía de 1 a 10 % en peso, el disgregante se puede utilizar en una cantidad que varía de 1 a 30 % en peso y el lubricante se puede utilizar en una cantidad que varía de 0,5 a 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

10 La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para administración oral. Los ejemplos representativos de la formulación para administración oral pueden incluir polvos, comprimidos, cápsulas, gránulos o jarabe, preferiblemente comprimidos o cápsulas, pero sin limitarse a ellos.

15 La composición farmacéutica de la presente invención se puede recubrir con un sustrato de recubrimiento para evitar que la composición esté en contacto con la mano o la piel de un usuario. El sustrato de recubrimiento empleado en la presente invención puede incluir un sustrato de recubrimiento de liberación rápida tal como 1-hidroxipropil celulosa, 1-hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico, polímero de injerto de alcohol polivinílico-poli-etilenglicol (Kollocoat® IR, BASF) y similares; un sustrato de recubrimiento entérico tal como copolímero de (meta)acrilato (Eudragit®, EVONIK), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y similares; y un sustrato de recubrimiento de liberación sostenida tal como acetato de celulosa, etil celulosa, acetato de polivinilo y similares. El sustrato de recubrimiento se puede utilizar en una cantidad que varía de 1 a 50 % en peso, preferiblemente 1 a 30 % en peso, basado en el núcleo sin recubrir.

20 **Ejemplos**

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplos 1 a 7: Preparación de un comprimido que comprende aditivos ácidos

25 De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 1, se preparó un comprimido que tiene un compuesto de la fórmula (I) utilizando un compuesto de la fórmula (I) (Hanmi Pharm. Co., Ltd., Korea), manitol, povidona (BASF, Alemania), crospovidona (BASF, Alemania), estearato de magnesio y uno o más aditivos ácidos tales como ácido cítrico, ácido eritórico, ácido fosfórico, ácido algínico, ácido esteárico y dióxido de silicio. Los aditivos ácidos (ácido cítrico y ácido fosfórico) añadidos a una composición de gránulos húmedos se disolvieron o se dispersaron en agua, la solución aglutinante. Los aditivos ácidos se tamizaron por una malla 30, cuando se añadieron después de la granulación o se añadieron a una mezcla de compresión directa. Cada uno de los comprimidos de los ejemplos 1 a 7 se preparó como un comprimido con una dureza de 6 a 12 kp utilizando una máquina de comprimir.

Tabla 1

			Ejemplos						
			1*	2*	3*	4*	5	6	7
Gránulos húmedos	Mezcla	Compuesto de la fórmula (I)	8	8	8	8	8	8	8
		Manitol	98	98	98	98	98	98	98
	Solución aglutinante	Povidona	3	3	3	3	3	3	3
		Ácido cítrico	-	10	-	-			
		Ácido fosfórico			10				
		Agua destilada	20	20	20	20	20	20	20
Mezcla		Manitol	79	79	79	79	79	79	79
		Crospovidona	10	10	10	10	10	10	10
		Ácido cítrico	10	-	-	-	-	-	-
		Ácido eritórico	-	-	-	10	-	-	-
		Ácido algínico	-	-	-	-	10	5	5
		Ácido esteárico	-	-	-	-	-	5	-

		Ejemplos						
		1*	2*	3*	4*	5	6	7
	Dióxido de silicio	-	-	-	-	-	-	5
Mezcla final	Estearato de magnesio	2	2	2	2	2	2	2
Peso total excluyendo el agua destilada		210	210	210	210	210	210	210
* Sólo referencia, no se reivindica								

Ejemplos de referencia 8 a 10: Preparación de un comprimido que comprende diferentes cantidades de aditivo ácido

De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 2, cada uno de los comprimidos de los ejemplos 8 a 10 se preparó basándose en el procedimiento del ejemplo 1 excepto que se utiliza ácido cítrico, como un aditivo ácido, con diferentes cantidades.

5

Tabla 2

			Ejemplos		
			8*	9*	10*
Gránulos húmedos	Mezcla	Compuesto de la fórmula (I)	8	8	8
		Manitol	98	98	98
	Solución aglutinante	Povidona	3	3	3
		Agua destilada	20	20	20
Mezcla		Manitol	79	79	79
		Crospovidona	10	10	10
		Ácido cítrico	2	5	20
Mezcla final		Estearato de magnesio	2	2	2
Peso total excluyendo el agua destilada			202	205	220
* Sólo referencia, no se reivindica					

Ejemplos comparativos 1 a 5: Preparación de un comprimido que comprende un antioxidante no ácido o un estabilizante básico

- 10 De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 3, se preparó un comprimido del ejemplo comparativo 1 basándose en el procedimiento del ejemplo 1 sin utilizar ningún aditivo ácido. Además, de acuerdo con la composición descrita en la Tabla 3, se preparó cada uno de los comprimidos de los ejemplos comparativos 2 a 5 basándose en el procedimiento del ejemplo 1 excepto que, en lugar de utilizar un aditivo ácido, se utilizó butilhidroxi-tolueno (BHT) o tocoferol como antioxidante no ácido, o se utilizó carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>) o meglumina como estabilizante básico.
- 15

Tabla 3

			Ejemplos comparativos				
			1	2	3	4	5
Gránulos húmedos	Mezcla	Compuesto de la fórmula (I)	8	8	8	8	8
		Manitol	98	98	98	98	98
	Solución aglutinante	Povidona	3	3	3	3	3

			Ejemplos comparativos					
			1	2	3	4	5	
			Tocoferol	-	10	-	-	-
			Agua destilada	20	20	20	20	20
Mezcla			Manitol	79	79	79	79	79
			Crospovidona	10	10	10	10	10
			BHT	-	-	1	-	-
			Carbonato de calcio	-	-	-	10	-
			Meglumina	-	-	-	-	10
Mezcla final		Estearato de magnesio	2	2	2	2	2	
Peso total excluyendo el agua destilada			200	210	201	210	210	

Ejemplos de referencia 11 y 12, y ejemplo comparativo 6: Preparación de cápsulas

- 5 De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 4, el compuesto de la fórmula (I) y los excipientes se tamizaron a través de malla 30 y después se mezclaron. Una mezcla que contenía 8 mg del compuesto de la fórmula (I) se cargó en una cápsula de tamaño No. 0 para preparar cada una de las cápsulas de los ejemplos 11 y 12. Se prepararon cápsulas del ejemplo comparativo 6 basándose en el procedimiento del ejemplo 11 sin añadir ningún aditivo ácido.

Tabla 4

	Ejemplo 11 *	Ejemplo 12*	Ejemplo comparativo 6
Compuesto de la fórmula (I)	8	8	8
Manitol	97	97	97
Povidona	3	3	3
Crospovidona	10	10	10
Ácido cítrico	10	-	-
Ácido eritórbico	-	10	-
Estearato de magnesio	2	2	2
Peso total de la mezcla	130	130	120
* Sólo referencia, no se reivindica			

- 10 Ejemplo experimental 1: Evaluación de la estabilidad de almacenamiento de cada una de las formulaciones de los ejemplos y ejemplos comparativos

- 15 Para evaluar la estabilidad de almacenamiento de las formulaciones que contienen el compuesto de la fórmula (I) preparadas de acuerdo con los ejemplos 1 a 12 y los ejemplos comparativos 1 a 6, se midió la cantidad del compuesto de la fórmula (II) (impureza E), como un producto de degradación importante. Las formulaciones se envasaron cada una con 1 g de gel de sílice en un frasco de HDPE, y se almacenaron en una cámara (60 °C) y se midió la cantidad de impureza E cuatro y ocho semanas más tarde. Los resultados se presentan en las tablas 5 a 7 y figuras 1 a 4.

Tabla 5

	Ejemplos									
	1*	2*	3*	4*	5	6	7	8*	9*	10*
Inicial (0 semanas)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
4 semanas (60°C)	0,06	0,05	0,04	0,07	0,13	0,15	0,18	0,30	0,19	0,05
8 semanas (60°C)	0,08	0,07	0,06	0,10	0,20	0,26	0,29	0,40	0,29	0,07

\*Sólo referencia, no se reivindica

Tabla 6

	Ejemplo comparativo				
	1	2	3	4	5
Inicial (0 semanas)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
4 semanas (60 °C)	0,45	0,45	0,44	1,09	1,14
8 semanas (60°C)	0,88	0,63	0,61	1,98	2,32

5 Tabla 7

	Ejemplo 11 *	Ejemplo 12*	Ejemplo comparativo 6
Inicial (0 semanas)	0,02	0,02	0,02
4 semanas (60 °C)	0,07	0,07	0,49
8 semanas (60°C)	0,10	0,11	0,96

\* Sólo referencia, no se reivindica

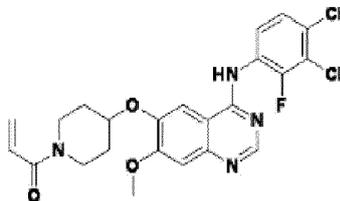
10 Como se muestra en las tablas 5 a 7 y figuras 1 a 4, la producción de la impureza E se redujo aproximadamente 4 a 10 veces o más, y por lo tanto se mejoró la estabilidad de almacenamiento de las formulaciones que contienen el compuesto de la fórmula (I) añadiendo uno o más aditivos ácidos a las formulaciones. De acuerdo con las recomendaciones de la Conferencia internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de compuestos farmacéuticos para uso humano (ICH), los límites prescritos de impurezas desconocidas y de impurezas conocidas son respectivamente 0,2 % y 0,5 %. A este respecto, la adición de uno o más aditivos ácidos puede mejorar la estabilidad de los comprimidos y cápsulas que contienen el compuesto de la fórmula (I), y por lo tanto se puede esperar una excelente estabilidad de almacenamiento.

15 Sin embargo, un antioxidante no ácido (BHT o tocoferol) o un estabilizante básico (carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>) o meglumina), comúnmente utilizados como estabilizantes farmacéuticos, no mejoraron la estabilidad ni tuvieron efectos indeseables sobre la estabilidad.

20 Aunque la invención ha sido descrita con respecto a las realizaciones específicas anteriores, se debe reconocer que los expertos en la técnica pueden hacer diferentes modificaciones y cambios en la invención que también estén dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un aditivo ácido:



(I),

- 5 en donde dicho aditivo ácido es ácido algínico o  $\text{SiO}_2$ .
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido inorgánico, una sal de ácido orgánico, o una sal metálica.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la sal de ácido inorgánico es una sal de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido disulfúrico; la sal de ácido orgánico es una sal de ácido málico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido besílico, ácido camsílico, o ácido edisílico; y la sal metálica es una sal de calcio, sal de sodio, sal de magnesio, sal de estroncio, o sal de potasio.
- 10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) está contenido en una cantidad que varía de 0,1 mg a 1000 mg por 1 unidad de la composición.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el aditivo ácido está contenido en una cantidad que varía de 0,1 a 100 partes en peso basado en 1 parte en peso del compuesto de la fórmula (I).
- 15 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el aditivo ácido está contenido en una cantidad que varía de 0,25 a 50 partes en peso basado en 1 parte en peso del compuesto de la fórmula (I).
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición se formula en la forma de una cápsula o un comprimido.
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y una mezcla de los mismos.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el diluyente está contenido en una cantidad que varía de 20 a 80 % en peso, el aglutinante está contenido en una cantidad de 1 a 10 % en peso, el disgregante está contenido en una cantidad que varía de 1 a 30 % en peso, o el lubricante está contenido en una cantidad que varía de 0,5 a 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 25 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que está recubierta con un sustrato de recubrimiento de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, un sustrato de recubrimiento de liberación sostenida, o una mezcla de los mismos.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el sustrato de recubrimiento de liberación rápida es hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico, polímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol o una mezcla de los mismos; el sustrato de recubrimiento entérico es copolímero de (meta)acrilato, ftalato de 1-hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o una mezcla de los mismos; y el sustrato de recubrimiento de liberación sostenida es acetato de celulosa, etil celulosa, acetato de polivinilo o una mezcla de los mismos.
- 30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el sustrato de recubrimiento se utiliza en una cantidad que varía de 1 a 50 % en peso, basado en el peso total del núcleo no recubierto.
- 35

FIG. 1

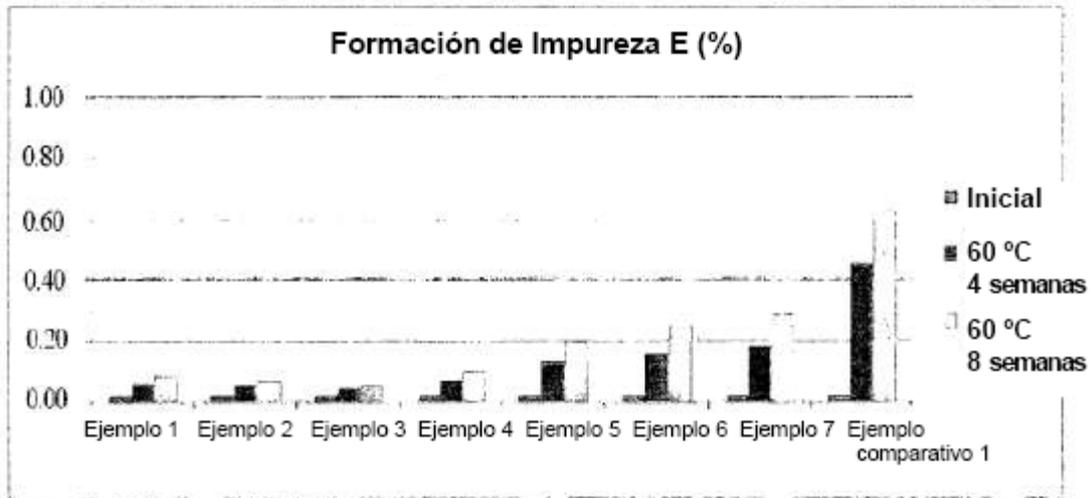


FIG. 2

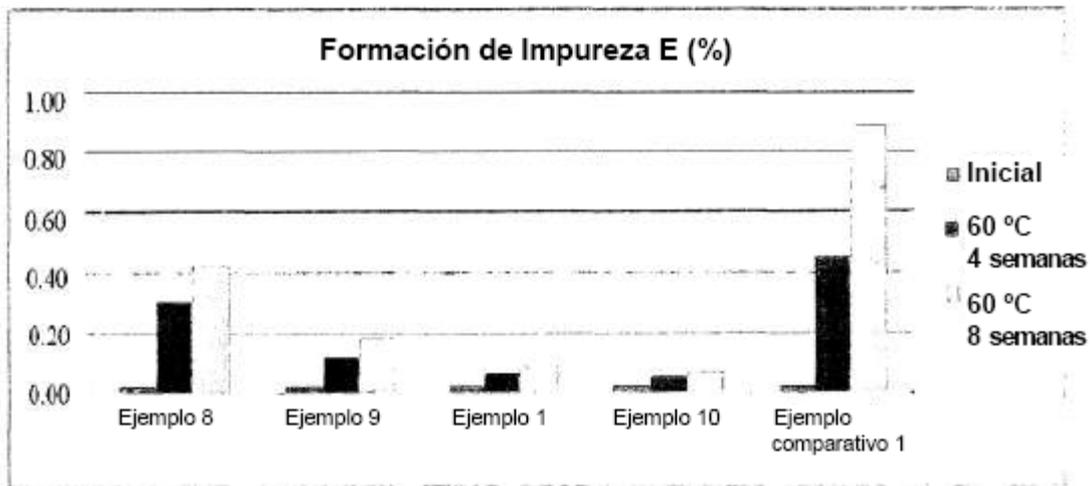


FIG 3

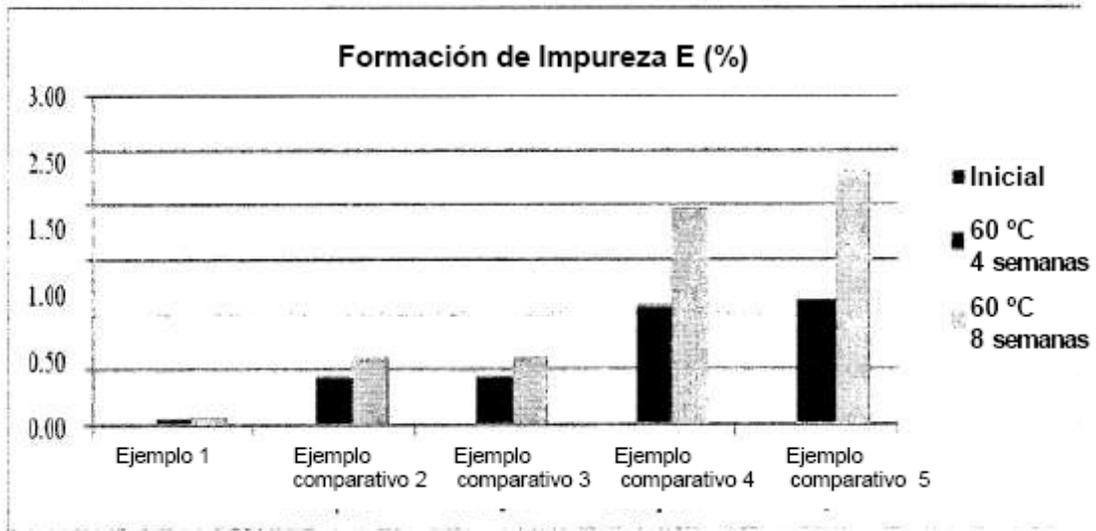


FIG 4

