

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 433**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/4402</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4192</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/421</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/30</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/32</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/34</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2009 PCT/JP2009/056607**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09123169**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009 E 09728530 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2263671**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene derivado de amida**

30 Prioridad:

**02.04.2008 US 41704**

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

**20.12.2016**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, MASANORI;  
FUKATSU, TAKUYA y  
SATOU, KAZUNARI**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**Observaciones:**

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

**ES 2 594 433 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 contiene derivado de amida

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una dispersión sólida que contiene un derivado de amida útil en la prevención y el tratamiento de enfermedades en las que están involucrados herpesvirus y un polímero soluble en agua, y una composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida.

10

**Antecedentes de la técnica**

El documento WO 2005/014559 da a conocer derivados de amida novedosos útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades en las que están involucrados herpesvirus. En particular, se considera que el compuesto descrito en el ejemplo 27 (denominado en lo sucesivo compuesto A en el presente documento) y el compuesto descrito en el ejemplo 2 (denominado en lo sucesivo compuesto B en el presente documento) son útiles. Se espera que generalmente la dosis diaria sea aproximadamente de 0,001 a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,01 a 30 mg/kg, más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg, para administración oral, y que la dosis diaria se administre una vez o se divida en varias dosis al día. La dosis se determina apropiadamente dependiendo de cada caso, según los síntomas, la edad, el sexo, y similares.

15

20

Dado que estos derivados de amida por sí mismos, incluyendo los compuestos A y B, son poco solubles, es necesario mejorar la solubilidad y la absorción. Además, se espera que la dosis sea aproximadamente de 0,001 a 50 mg/kg, y por tanto, para dosis grandes, es necesario reducir el tamaño de la formulación. Además, se necesita una dispersión sólida que tenga propiedades adecuadas para la formulación, por ejemplo, un volumen específico, moldeabilidad por compresión, o similares, y que tenga una excelente estabilidad.

25

De los resultados de pruebas de toxicidad, la especificación de sustancias análogas contenidas en una especialidad farmacéutica es de, por ejemplo, el 2 % en peso o menos, y el 0,6 % en peso o menos en otra realización, con respecto a la cantidad del principio activo. La notificación de división de licencia y evaluación n.º 0624001 "Revisión de la directriz sobre las impurezas en los medicamentos con nuevos principios activos" de la oficina de seguridad farmacéutica y alimentaria, publicada por el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar de Japón en junio de 2003 incluye una descripción sobre la especificación de especialidades farmacéuticas, concretamente el concepto de productos de degradación (impurezas) en especialidades farmacéuticas como se observa en pruebas de estabilidad. Según la descripción, cuando la cantidad del principio activo a administrar al día es de 10 mg o más a menos de 2 g, el umbral de un producto de degradación que requiere cualificación de seguridad en una especialidad farmacéutica es uno más bajo del 0,2 % como porcentaje del producto de degradación contenido en un principio activo o bien de 2 mg como consumo diario total del producto de degradación. Por tanto, cuando la especialidad farmacéutica contiene, por ejemplo, 200 mg del principio activo, la especificación de un producto de degradación, que generalmente se puede determinar sin ninguna cualificación de seguridad del producto de degradación, es de preferiblemente el 0,2 % o menos como porcentaje del producto de degradación contenido en un principio activo. La especialidad farmacéutica se introducirá en el mercado basándose en los resultados de ensayos clínicos.

30

35

40

Formulaciones que contienen el compuesto A (1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida), son comprimidos de 50 mg, comprimidos de 100 mg y comprimidos de 200 mg. Para asegurar la estabilidad de estas formulaciones, la relación del producto de degradación principal (denominado en lo sucesivo F1 en el presente documento) del compuesto A (1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida) con respecto al total del compuesto A (1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-[[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida) y productos de degradación del mismo debería ser de, por ejemplo, el 2 % en peso o menos, el 0,6 % en peso o menos en otra realización, el 2 % en peso o menos en aún otra realización.

45

50

Como método para solubilizar un fármaco poco soluble, el documento WO 96/19239 da a conocer una composición sólida que contiene un fármaco muy difícilmente soluble en agua en la forma de una sustancia amorfa, una base de polímero y un tensioactivo no iónico, para resolver problemas como se observa en dispersión sólida convencional, es decir, para mejorar la tasa de disolución reducida de una dispersión sólida, o una solubilidad reducida causada por precipitación del fármaco tras un determinado periodo de tiempo.

55

Sin embargo, la literatura de patente 2 no se refiere al compuesto de la fórmula (I), y son necesarias mejoras adicionales para preparar una composición farmacéutica.

60

**Divulgación de la invención**65 **Problemas que debe resolver la invención**

La presente invención proporciona una dispersión sólida que tiene las propiedades descritas anteriormente, y una composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida.

5 Sales, un clatrato, una dispersión sólida, y similares son conocidos como métodos de mejora de la solubilidad de un fármaco poco soluble en agua. Sin embargo, con respecto al compuesto A por sí mismo, se espera que una sal del compuesto A se desale, incluso si la solubilidad se mejora, y que la capacidad de inclusión de ciclodextrina, que se usa frecuentemente como huésped de clatratos, sea baja. Además, se encontró que el compuesto A tenía una estabilidad química baja frente al calor en un procedimiento de fabricación de una dispersión sólida usando una prensa extrusora de doble husillo como uno de los métodos de fusión.

### 10 Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores prestaron atención a y examinaron las propiedades del compuesto A frente al calor y encontraron que el punto de fusión del compuesto A era próximo al punto de descomposición del mismo. Centrándose en las propiedades del compuesto A, los presentes inventores han llevado a cabo estudios inventivos para mejorar la solubilidad del compuesto A y para proporcionar una composición farmacéutica estable, y como resultado, completaron la presente invención.

La presente invención se refiere a

una dispersión sólida que contiene:

un derivado de amida que se selecciona del grupo que consiste en:

25 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-((4-(1,3-oxazol-4-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida;

1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-((4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida;

30 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-((4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida;

1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-((4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; y

35 1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-((4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida, y

un polímero soluble en agua que es un polímero o dos polímeros seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y copolividona,

en la que la dispersión sólida se puede preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

45 disolver y/o suspender el derivado de amida y el polímero soluble en agua en un disolvente farmacéuticamente aceptable, y

eliminar el disolvente mediante secado por pulverización para preparar la dispersión sólida.

50 En una realización preferida, el derivado de amida es 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-((4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene esta dispersión sólida y a un procedimiento para preparar la misma.

### 55 Efectos de la invención

La presente invención se caracteriza por que (1) dado que el compuesto A es poco soluble en agua, la solubilidad y la absorción oral pueden mejorarse mezclando el compuesto A con un polímero soluble en agua como portador para formar una dispersión sólida (denominado en lo sucesivo SDF en el presente documento), (2) dado que, debido a la dosis grande del compuesto A, las propiedades de SDF afectan considerablemente a las propiedades de la formulación, se puede proporcionar una SDF que tenga una cantidad reducida del portador y que tenga propiedades tales como una dureza adecuada que puede proporcionar una buena moldeabilidad por compresión a la formulación, (3) aunque el compuesto A se descompone fácilmente por calor, se puede estabilizar el compuesto A.

### 65 Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La figura 1 es un gráfico que muestra la relación entre los volúmenes específicos y las durezas de las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 1, 5, 8, 13, 14, 17, 19, 23, 28, 44, 49, 50, 51 y 52.

5 [Fig. 2] La figura 2 es un espectro de difracción de rayos X de la dispersión sólida preparada en el ejemplo 1, obtenido midiéndola inmediatamente tras su preparación.

[Fig. 3] La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de la dispersión sólida preparada en el ejemplo 44, obtenido midiéndola inmediatamente tras su preparación.

10 [Fig. 4] La figura 4 es un espectro de difracción de rayos X de la dispersión sólida preparada en el ejemplo 53, obtenido midiéndola inmediatamente tras su preparación.

[Fig. 5] La figura 5 es un espectro de difracción de rayos X de la dispersión sólida preparada en el ejemplo 54, obtenido midiéndola inmediatamente tras su preparación.

15 [Fig. 6] La figura 6 es un espectro de difracción de rayos X de la dispersión sólida que se preparó en el ejemplo 44 y se almacenó a 70 °C durante 9 días en el ejemplo experimental 1.

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

Las realizaciones de la presente invención se explicarán en detalle a continuación en el presente documento.

25 El término “para mejorar la solubilidad” tal como se usa en el presente documento significa que se aumenta la solubilidad del compuesto A en agua, un tampón, o similares. Más particularmente, por ejemplo, cuando una dispersión sólida, o una composición farmacéutica que contiene una dispersión sólida se evalúa mediante una prueba de disolución, se define como, por ejemplo, que la solubilidad del compuesto A en la forma de una dispersión sólida (o el compuesto A contenido en una dispersión sólida del compuesto A) es de 2 o más veces superior que la del compuesto A por sí mismo, de 5 o más veces superior que la del compuesto A por sí mismo en otra realización, y de 10 o más veces superior que la del compuesto A por sí mismo en aún otra realización.

30 El término “estable” tal como se usa en el presente documento significa tener estabilidad frente a, por ejemplo, el calor, la temperatura o la humedad. Se define como, por ejemplo, que las sustancias análogas al compuesto A contenido en una composición farmacéutica representan el 2 % o menos en peso, el 0,6 % o menos en peso en otra realización, y el 0,2 % o menos en peso en aún otra realización, con respecto a la cantidad total del compuesto A.

35 El término “dureza de la dispersión sólida” tal como se usa en el presente documento significa la dureza de un comprimido obtenido formando 100 mg de la dispersión sólida del compuesto A para dar comprimidos usando un punzón plano de 7,5 mm de diámetro bajo una presión de compactación de 2 kN.

40 El derivado de amida contenido en la dispersión sólida de la presente invención es útil como un derivado de amida novedoso útil en la prevención y el tratamiento de enfermedades en las que están involucrados herpesvirus (tal como se da a conocer en el documento WO 2005/014559).

Este derivado de amida se selecciona del grupo que consiste en:

45 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-((4-(1,3-oxazol-4-il)fenil)amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida;

50 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida;

1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida;

55 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; y

1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida.

60 Como aún otra realización, el derivado de amida es el compuesto descrito en el ejemplo 27 (denominado en lo sucesivo compuesto A en el presente documento) y el compuesto descrito en el ejemplo 2 (denominado en lo sucesivo compuesto B en el presente documento) del documento WO 2005/014559.

65 Como aún otra realización, el derivado de amida es el compuesto A (nombre químico: 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida).

Con respecto a la cantidad del derivado de amida, generalmente la dosis diaria es aproximadamente de 0,001 a 50 mg/kg, de 0,01 a 30 mg/kg en otra realización, y de 0,05 a 10 mg/kg en aún otra realización, para administración oral. La dosis diaria se administra una vez o se divide en varias dosis al día. Se espera que la dosis se determine apropiadamente dependiendo de cada caso, según los síntomas, la edad, el sexo, y similares.

5 El contenido del fármaco contenido en la dispersión sólida no está particularmente limitado, siempre que pueda formarse la dispersión sólida, pero es, por ejemplo, del 1 al 99 % en peso y del 1 al 50 % en peso en otra realización, en la dispersión sólida. La cantidad del fármaco contenido en la formulación es, por ejemplo, del 1 al 99 % en peso y del 1 al 50 % en peso en otra realización.

10 El polímero soluble en agua usado en la presente invención es hidroxipropilmetilcelulosa (denominado en lo sucesivo HPMC en el presente documento) o copolividona. Estos polímeros solubles en agua se pueden usar solos o como una combinación adecuada.

15 Más particularmente, se pueden usar como HPMC el producto denominado TC-5E (viscosidad: 3 mPa•s, el 2 % p/v de disolución acuosa, 20 °C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), el producto denominado TC-5R (viscosidad: 6 mPa•s, el 2 % p/v de disolución acuosa, 20 °C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), el producto denominado TC-5S (viscosidad: 15 mPa•s, el 2 % p/v de disolución acuosa, 20 °C, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), el producto denominado Methocel E3 (viscosidad: 3 mPa•s, el 2 % p/v de disolución acuosa, 20 °C, Dow Chemical), el producto denominado Methocel E5 (viscosidad: 5 mPa•s, el 2 % p/v de disolución acuosa, 20 °C, Dow Chemical), el producto denominado Methocel E15 (viscosidad: 15 mPa•s, el 2 % p/v de disolución acuosa, 20 °C, Dow Chemical), o similares. Se pueden usar como copolividona los productos denominados Kollidon VA 64 (BASF Japan Ltd.), Kollidon VA 64 Fine (BASF Japan Ltd.), Plasdone S-630 (ISP Japan Ltd.), o similares.

25 El contenido del polímero soluble en agua no está particularmente limitado, siempre que el derivado de amida pueda transportarse como dispersión sólida, pero es generalmente de 0,1 a 10 partes en peso, de 0,1 a 5 partes en peso en otra realización, y de 0,25 a 3 partes en peso en aún otra realización, con respecto a 1 parte en peso del derivado de amida.

30 La dispersión sólida se puede mezclar adicionalmente con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables para preparar una composición farmacéutica.

Los aditivos no están particularmente limitados, siempre que sean farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de aditivos incluyen una carga, un aglutinante, un disgregante, un acidulante, un agente efervescente, un edulcorante artificial, un saborizante, un lubricante, un agente colorante, un agente estabilizante, un tampón, un antioxidante y similares.

35 La carga se puede seleccionar de, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón de maíz, o similares.

40 El aglutinante se puede seleccionar de, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, goma arábiga, o similares.

45 El disgregante se puede seleccionar de, por ejemplo, almidón de maíz, almidones, celulosa cristalina, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, ácido silícico anhidro ligero, silicato de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón parcialmente pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, agar en polvo, crospovidona, silicato de aluminio sintético, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, hidrato de lactosa, D-manitol, ácido cítrico anhidro, o similares.

50 El acidulante se puede seleccionar de, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, o similares.

El agente efervescente se puede seleccionar de, por ejemplo, bicarbonato de sodio o similares.

55 El edulcorante artificial se puede seleccionar de, por ejemplo, sacarina de sodio, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina, o similares.

El saborizante se puede seleccionar de, por ejemplo, limón, limón-lima, naranja, mentol, o similares.

60 El lubricante se puede seleccionar de, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, o similares.

El agente colorante se puede seleccionar de, por ejemplo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, colorante amarillo alimentario n.º 4, colorante amarillo alimentario n.º 5, colorante rojo alimentario n.º 3, colorante rojo alimentario n.º 102, colorante azul alimentario n.º 3, o similares.

65 El tampón se puede seleccionar de, por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico, o sales de los mismos; ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina, o sales de

los mismos; óxido de magnesio, óxido de cinc, hidróxido de magnesio, ácido fosfórico, ácido bórico, o sus sales; o similares.

5 El antioxidante se puede seleccionar de, por ejemplo, ácido ascórbico, dibutilhidroxitolueno, galato de propilo, o similares.

Estos aditivos se pueden añadir solos en una cantidad adecuada, o como una combinación de dos o más de los mismos en cantidades adecuadas.

10 La dispersión sólida en la presente invención se puede preparar disolviendo y/o suspendiendo el derivado de amida y el polímero soluble en agua en un disolvente farmacéuticamente aceptable, y eliminando el disolvente mediante secado por pulverización para preparar la dispersión sólida.

15 El disolvente farmacéuticamente aceptable usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que el derivado de amida pueda mantenerse en un estado amorfo en presencia del polímero soluble en agua. Ejemplos del disolvente farmacéuticamente aceptable incluyen cetonas tales como acetona, alcoholes tales como metanol, etanol, o propanol, una mezcla de los mismos, y un disolvente mezclado de agua con uno o más de estos disolventes. Estos disolventes farmacéuticamente aceptables se pueden usar solos o como una combinación adecuada de dos o más de los mismos. Se prefiere el disolvente mezclado de agua con acetona. El contenido de agua es preferiblemente mayor del 0 % en peso a menos del 50 % en peso, con respecto a la cantidad de disolvente farmacéuticamente aceptable. La relación de acetona a agua (acetona:agua) es de, por ejemplo, 9,9:0,1 a 0,1:9,9, de 9,5:0,5 a 5,0:5,0 en otra realización y de 9,5:0,5 a 8,5:1,5 en aún otra realización. Alternativamente, la relación de acetona a agua (acetona:agua) es de, por ejemplo, 10,0:0,0 a 0,1:9,9, de 10,0:0,0 a 5,0:5,0 en otra realización, de 10,0:0,0 a 6,0:4,0 en aún otra realización y de 9,5:0,5 a 8,5:1,5 en aún otra realización.

25 La cantidad de disolvente farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada, siempre que sea suficiente para dar el derivado de amida amorfo. Puede estar contenida una cantidad de 1 a 100 veces (p/p) del disolvente farmacéuticamente aceptable, o una cantidad de 5 a 20 veces (p/p) del disolvente farmacéuticamente aceptable en otra realización, con respecto al peso total del derivado de amida y el polímero soluble en agua.

30 En el procedimiento de fabricación de la dispersión sólida según la presente invención, la dispersión sólida se prepara disolviendo y/o suspendiendo el derivado de amida y el polímero soluble en agua en el disolvente farmacéuticamente aceptable, y eliminando el disolvente mediante secado por pulverización.

35 El procedimiento de la presente invención puede comprender métodos conocidos por sí mismos, por ejemplo, una etapa de pulverizar el compuesto (I), el polímero soluble en agua, y aditivos, una etapa de mezclar estos componentes, una etapa de disolver y/o suspender la mezcla resultante en el disolvente farmacéuticamente aceptable, una etapa de secar por pulverización, una etapa de secar bajo presión reducida, una etapa de mezclado, una etapa de tamizado, o similares.

40 El volumen específico de la dispersión sólida en la presente invención se correlaciona con la moldeabilidad por compresión de la dispersión sólida. Dado que un aditivo que puede mejorar la moldeabilidad por compresión así como la dispersión sólida se añade generalmente a los comprimidos para aumentar la dureza de los comprimidos, el tamaño de los comprimidos tiende a volverse grande. En la presente invención, un volumen específico aumentado de la dispersión sólida mejora la moldeabilidad por compresión, permite una reducción en el tamaño de comprimidos y confiere una dureza excelente del comprimido para la producción y la distribución de medicamentos.

45 Se considera que el volumen específico se ve afectado por el contenido de agua y la temperatura a la salida de la boquilla del secador por pulverización para eliminar el disolvente farmacéuticamente aceptable después de que el derivado de amida y el polímero soluble en agua se disuelven y/o se suspenden en el disolvente farmacéuticamente aceptable. La temperatura de salida es generalmente de 50 a 100 °C, de 60 a 75 °C en otra realización y de 68 a 72 °C en aún otra realización. El contenido de agua es preferiblemente mayor del 0 % en peso a menos del 50 % en peso, con respecto a la cantidad del disolvente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente mezclado de acetona y agua, la relación (acetona:agua) es generalmente de 9,9:0,1 a 0,1:9,9, de 9,5:0,5 a 5,0:5,0 en otra realización y de 9,5:0,5 a 8,5:1,5 en aún otra realización. Alternativamente, la relación de acetona a agua (acetona:agua) es de, por ejemplo, 10,0:0,0 a 0,1:9,9, de 10,0:0,0 a 5,0:5,0 en otra realización y de 10,0:0,0 a 8,5:1,5 en aún otra realización. La presión de pulverización es de 0,1 a 0,8 MPa, y de 0,3 a 0,4 MPa en otra realización. La velocidad de rotación del disco rotatorio es de 1000 a 20000 rpm y de 10000 a 20000 rpm en otra realización. La tasa de pulverización es de 1 a 1000 g/min, de 5 a 100 g/min en otra realización y de 50 a 100 g/min en aún otra realización.

60 El volumen específico de la dispersión sólida no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la moldeabilidad por compresión de la composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida del derivado de amida, pero es de generalmente 2 a 15 ml/g y de 5 a 10 ml/g en otra realización. Alternativamente, el volumen específico es de 2 a 25 ml/g, de 2 a 20 ml/g en otra realización y de 5 a 15 ml/g en aún otra realización. Cuando el volumen específico es de menos de 2 ml/g, la moldeabilidad por compresión tiende a convertirse en baja. Cuando el

5 volumen específico es más de 15 ml/g, se considera inadecuado para la producción industrial. La dureza de la dispersión sólida del derivado de amida no está particularmente limitada, siempre que no afecte a la moldeabilidad por compresión de la composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida, pero es de, por ejemplo, 5 a 300 N, de 5 a 100 N en otra realización y de 10 a 80 N en aún otra realización, por ejemplo, cuando se forman 100 mg de la dispersión sólida para dar comprimidos usando un punzón plano de 7,5 mm de diámetro bajo una presión de compactación de 2 kN.

10 En el procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica (formulación) de la presente invención, se puede mezclar la dispersión sólida con un aditivo farmacéuticamente aceptable para preparar la composición farmacéutica. Por ejemplo, se mezcla la dispersión sólida con un aditivo, o dos o más aditivos, y se llevan a cabo métodos conocidos por sí mismos para obtener comprimidos, o cápsulas preparadas rellenando, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras con gránulos finos o gránulos. El procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica o su formulación farmacéutica según la presente invención no está particularmente limitado, siempre que pueda producir la formulación farmacéutica deseada usando una combinación adecuada de los métodos anteriores o métodos conocidos por sí mismos.

15 Se puede seleccionar de manera adecuada una dureza del comprimido según el tamaño y la forma del comprimido, pero es generalmente de, por ejemplo, 20 a 200 N y de 50 a 150 N en otra realización, en el caso de, por ejemplo, un comprimido de 500 mg (que contiene 200 mg de compuesto A), teniendo en consideración el manejo en producción, distribución, y similares de medicamentos. Alternativamente, la dureza del comprimido es de, por ejemplo, 20 a 300 N, de 50 a 250 N en otra realización y de 50 a 200 N en aún otra realización. Cuando la dureza es de menos de 20 N, es una preocupación que los comprimidos se puedan desintegrar en la producción o la distribución de medicamentos.

20 Tras formarse para dar comprimidos, las superficies de los comprimidos pueden recubrirse opcionalmente con una película.

25 El recubrimiento no está particularmente limitado, siempre que sea un método de recubrimiento farmacéuticamente usado. Se pueden añadir agentes de recubrimiento con película solos en una cantidad adecuada o como una combinación de dos o más de los mismos en cantidades adecuadas. La tasa de recubrimiento no está particularmente limitada, siempre que pueda formarse la película.

30 La presente invención se ilustrará adicionalmente por, pero no se limita de ninguna manera a, los siguientes ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos experimentales. Se preparó el compuesto A tal como se usa en el presente documento según el método descrito en el documento WO 2005/014559.

35 “Volumen específico”:

40 Usando un dispositivo de determinación de propiedades del polvo (Powder Tester PT-D, fabricado por Hosokawa Micron Corporation), se coloca una cantidad predeterminada de una muestra en un tamiz de malla de 20, y se deja de manera continua que caiga naturalmente a través de un embudo a un receptáculo con una capacidad interna de 100 ml mientras se hace vibrar. Después de que se rasque la pila de la muestra del receptáculo con una placa metálica plana, se pesa la masa del receptáculo en el que se ha introducido la muestra y se calcula un volumen específico.

45 “Dureza”:

Se mide la dureza usando un durómetro de comprimidos “Schleuniger” modelo 6D (fabricado por Schleuniger).

#### 50 **Ejemplo 1**

Después de que 4000 g del compuesto A y 2000 g de HPMC se disolvieran en 54 kg de acetona y 6 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

#### 55 **Ejemplo 2**

60 Después de que 4000 g del compuesto A y 2000 g de HPMC se disolvieran en 51 kg de acetona y 9 kg de agua (8,5:1,5), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

#### **Ejemplo 3**

65 Después de que 4000 g del compuesto A y 2000 g de HPMC se disolvieran en 48 kg de acetona y 12 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de

0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 4**

5 Después de que 4000 g del compuesto A y 2000 g de HPMC se disolvieran en 54 kg de acetona y 6 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 15000 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 5**

10 Después de que 4000 g del compuesto A y 2000 g de HPMC se disolvieran en 54 kg de acetona y 6 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 80 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 6**

20 Después de que 800 g del compuesto A y 400 g de HPMC se disolvieran en 10,2 kg de acetona y 1,8 kg de agua (8,5:1,5), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 62 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 7**

25 Después de que 800 g del compuesto A y 400 g de HPMC se disolvieran en 10,2 kg de acetona y 1,8 kg de agua (8,5:1,5), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 59 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 8**

35 Después de que 400 g del compuesto A y 200 g de HPMC se disolvieran en 5,4 kg de acetona y 0,6 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 9**

40 Después de que 666 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 8,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 50 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 10**

45 Después de que 666 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 8,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 75 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 11**

50 Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 8,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 12**

60 Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 8,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 65 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.



**Ejemplo 13**

Después de que 1000 g del compuesto A y 500 g de HPMC se disolvieran en 13,5 kg de acetona y 1,5 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 14**

Después de que 1000 g del compuesto A y 500 g de HPMC se disolvieran en 13,5 kg de acetona y 1,5 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 50 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 15**

Después de que 1000 g del compuesto A y 500 g de HPMC se disolvieran en 12,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 16**

Después de que 1000 g del compuesto A y 500 g de HPMC se disolvieran en 12,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (8:2), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa (BN160S-IS) y una tasa de pulverización de 50 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 17**

Después de que 2000 g del compuesto A y 1000 g de HPMC se disolvieran en 27,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 65 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 50 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 18**

Después de que 2000 g del compuesto A y 1000 g de HPMC se disolvieran en 27,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 65 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 75 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 19**

Después de que 2000 g del compuesto A y 1000 g de HPMC se disolvieran en 27,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 65 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 20**

Después de que 2000 g del compuesto A y 1000 g de HPMC se disolvieran en 27,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 75 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 21**

Después de que 2000 g del compuesto A y 1000 g de HPMC se disolvieran en 27,0 kg de acetona y 3,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 75 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 22**

Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 6,0 kg de cloruro de metileno y 4,0 kg de metanol, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 50 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 23**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una presión de pulverización de 0,4 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

5 **Ejemplo 24**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 20000 rpm y una tasa de pulverización de 50 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

10 **Ejemplo 25**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 75 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 10000 rpm y una tasa de pulverización de 75 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

15 **Ejemplo 26**

Después de que 500 g del compuesto A y 250 g de HPMC se disolvieran en 6,75 kg de acetona y 1,25 kg de agua (8,5:1,5), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

20 **Ejemplo 27**

Después de que 3000 g del compuesto A y 1500 g de HPMC se disolvieran en 40,5 kg de acetona y 4,5 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

25 **Ejemplo 28**

Después de que 3000 g del compuesto A y 1500 g de HPMC se disolvieran en 40,5 kg de acetona y 4,5 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

30 **Ejemplos 29**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 65 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 10020 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

35 **Ejemplo 30**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 1020 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

40 **Ejemplo 31**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 15000 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

45 **Ejemplo 32**

Después de que 1334 g del compuesto A y 666 g de HPMC se disolvieran en 18,0 kg de acetona y 2,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 15000 rpm y una tasa de pulverización de 140 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

50 **Ejemplo 33**

Después de que 3333 g del compuesto A y 1667 g de HPMC se disolvieran en 45,0 kg de acetona y 5,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 15000 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

5

**Ejemplo 34**

Después de que 125 g del compuesto A y 375 g de HPMC se disolvieran en 4,5 kg de acetona y 0,5 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 68 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

10

**Ejemplo 35**

Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 9,0 kg de acetona y 1,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 65 °C, una presión de pulverización de 0,3 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

15

**Ejemplo 36**

Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 9,0 kg de acetona y 1,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 67 °C, una presión de pulverización de 0,1 MPa y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

20

**Ejemplo 37**

Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 9,0 kg de acetona y 1,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 66 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 19970 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

25

30

**Ejemplo 38**

Después de que 667 g del compuesto A y 333 g de HPMC se disolvieran en 9,0 kg de acetona y 1,0 kg de agua (9:1), se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 68 °C, una velocidad de rotación del disco rotatorio de 14980 rpm y una tasa de pulverización de 100 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

35

**Ejemplo 39**

Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 1 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se usó un compactador de rodillos (WP120X40V, fabricado por Alexanderwerk: se usó el mismo compactador de rodillos en los ejemplos siguientes) para obtener gránulos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando una máquina rotativa de preparación de comprimidos y se recubrieron los comprimidos resultantes por recubrimiento con película para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

40

45

**Ejemplo 40**

Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 3 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se usó un compactador de rodillos para obtener gránulos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando una máquina rotativa de preparación de comprimidos y se recubrieron los comprimidos resultantes por recubrimiento con película para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

50

55

**Ejemplo 41**

Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 4 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se usó un compactador de rodillos para obtener gránulos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando una máquina rotativa de preparación de comprimidos para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

60

**Ejemplo 42**

Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de HPMC se disolvieran en 300 g de acetona, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una

65

dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 43**

5 Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de HPMC se disolvieran en 285 g de acetona y 15 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 44**

10 Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de HPMC se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 45**

15 Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de HPMC se disolvieran en 240 g de acetona y 60 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 46**

20 Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de HPMC se disolvieran en 210 g de acetona y 90 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 47**

25 Después de que 10 g del compuesto A y 5 g de HPMC se disolvieran en 180 g de acetona y 120 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 48**

30 Después de que 2 g del compuesto A y 1 g de HPMC se disolvieran en 150 g de acetona y 150 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 49**

35 Después de que 20 g del compuesto A y 110 g de HPMC se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 50 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 50**

40 Después de que 20 g del compuesto A y 110 g de HPMC se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 60 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 51**

45 Después de que 20 g del compuesto A y 110 g de HPMC se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 80 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 52**

50 Después de que 20 g del compuesto A y 110 g de HPMC se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 90 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 53**

55 Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de copolividona (Kollidon VA64, fabricada por BASF) se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una

tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 54 (no es una realización de la invención)**

5 Después de que 20 g del compuesto A y 10 g de HPC (HPC-L, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) se disolvieran en 270 g de acetona y 30 g de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 6 g/min para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 55**

10 Después de que 20 kg del compuesto A y 60 kg de HPMC se disolvieran en 720 kg de acetona y 80 kg de agua, se usó un secador por pulverización a una temperatura de escape de 70 °C y una tasa de pulverización de 70 kg/h para obtener una dispersión sólida de la presente invención.

**Ejemplo 56**

15 Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 44 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar gránulos usando un compactador de rodillos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando la máquina de preparación de comprimidos individual para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

**Ejemplo 57**

25 Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 49 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar gránulos usando un compactador de rodillos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando la máquina de preparación de comprimidos individual para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

30

**Ejemplo 58**

35 Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 50 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar gránulos usando un compactador de rodillos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando la máquina de preparación de comprimidos individual para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

**Ejemplo 59**

40 Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 51 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar gránulos usando un compactador de rodillos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando la máquina de preparación de comprimidos individual para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

45

**Ejemplo 60**

50 Después de que la dispersión sólida preparada en el ejemplo 52 se mezclara con una carga y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar gránulos usando un compactador de rodillos. Después de que los gránulos resultantes se mezclaran con una carga, un disgregante y estearato de magnesio, se formó la mezcla para dar comprimidos usando la máquina de preparación de comprimidos individual para obtener una composición farmacéutica de la presente invención que contiene la dispersión sólida.

**Ejemplo comparativo 1**

55 Después de que 1 parte del compuesto A se mezclara con 1 parte de HPMC, se usó una prensa extrusora de doble husillo a una velocidad de rotación de husillo de 20 rpm y una temperatura de tratamiento de 190 °C para obtener una dispersión sólida.

60

**Ejemplo comparativo 2**

65 Después de que 1 parte del compuesto A se mezclara con 1 parte de copolividona, se usó una prensa extrusora de doble husillo a una velocidad de rotación de husillo de 20 rpm y una temperatura de tratamiento de 185 °C para obtener una dispersión sólida.

**[Ejemplo experimental 1]**

Prueba de estabilidad de almacenamiento

- 5 Se evaluaron las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 1, 2 y 3, y los ejemplos comparativos 1 y 2 para determinar la estabilidad. En esta prueba de estabilidad al calor, después de que las muestras se pusieran en frascos hechos de polietileno de alta densidad, respectivamente, se sellaron los frascos y se permitió que permanecieran a 70 °C durante 9 días. Las cantidades de sustancias análogas tras 0, 5 y 9 días desde el principio del almacenamiento se muestran en la tabla 1. La estabilidad se mejoró controlando la relación de agua contenida en cada disolvente. Es este aspecto, la abreviación "c.p." en la tabla 1 significa un componente principal, es decir, la cantidad de un producto de degradación principal del compuesto A.

Tabla 1

Días para almacenamiento	Día 0 (% en peso)	Día 5 (% en peso)	Día 9 (% en peso)
Ejemplo 1	Total: 0,11 c.p.: 0,09	Total: 0,13 c.p.: 0,10	Total: 0,15 c.p.: 0,12
Ejemplo 2	Total: 0,14 c.p.: 0,11	Total: 0,22 c.p.: 0,20	Total: 0,23 c.p.: 0,20
Ejemplo 3	Total: 0,28 c.p.: 0,28	Total: 0,65 c.p.: 0,62	Total: 0,79 c.p.: 0,76
Ejemplo comparativo 1	c.p.: 34,91 %	-	-
Ejemplo comparativo 2	c.p.: 9,78 %	-	-

- 15 Con respecto a las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 42, 43, 44, 45, 46, 47 y 48, y los ejemplos comparativos 1 y 2, después de que las muestras se pusieran en frascos hechos de polietileno de alta densidad, respectivamente, se sellaron los frascos y se permitió que permanecieran a 70 °C durante 9 días. Las cantidades (% en peso) de sustancias análogas al principio del almacenamiento y las cantidades (% en peso) de un producto de degradación principal tras 9 días desde el principio del almacenamiento se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Condiciones para almacenamiento	Día 0 (% en peso)	70 °C, 9 días (% en peso)
Ejemplo 42	0,13	0,17
Ejemplo 43	0,10	0,12
Ejemplo 44	0,12	0,16
Ejemplo 45	0,35	0,54
Ejemplo 46	0,41	0,61
Ejemplo 47	0,33	0,60
Ejemplo 48	0,29	0,72
Ejemplo comparativo 1	34,91	-
Ejemplo comparativo 2	9,78	-

**[Ejemplo experimental 2]**

Prueba de estabilidad de almacenamiento

- 30 Se evaluaron las composiciones farmacéuticas preparadas en los ejemplos 39 y 40 para determinar la estabilidad. En esta prueba de estabilidad al calor, después de que las muestras se rellenaran en envases blíster de aluminio, respectivamente, se permitió que los envases blíster permanecieran a 25 °C y el 60 % de humedad relativa o a 40 °C y el 75 % de humedad relativa, durante 30 días. La estabilidad se mejoró controlando la relación de agua contenida en cada disolvente.

Tabla 3

Condiciones para almacenamiento	Día 0 (% en peso)	25 °C, 60 % de HR, 30 días (% en peso)	40 °C, 75 % de HR, 30 días (% en peso)
Ejemplo 39	Total: 0,05 c.p.: 0,05	Total: 0,06 c.p.: 0,06	Total: 0,08 c.p.: 0,07
Ejemplo 40	Total: 0,35 c.p.: 0,33	Total: 0,44 c.p.: 0,41	Total: 0,81 c.p.: 0,79

**[Ejemplo experimental 3]**

## Volumen específico y dureza de las dispersiones sólidas

5 Se evaluaron las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 1, 5, 8, 13, 14, 17, 19, 23, 28, 44, 49, 50, 51 y 52 para determinar el volumen específico y la dureza. El volumen específico de cada dispersión sólida y la dureza de las mismas se muestran en la tabla 4 y la figura 1. Dispersiones sólidas que tienen un volumen específico grande exhibieron una dureza alta.

Tabla 4

10

	Volumen específico (ml/g)	dureza (N)
Ejemplo 1	10,3	75
Ejemplo 5	7,0	45
Ejemplo 8	2,76	9
Ejemplo 13	5,5	32
Ejemplo 14	3,4	14
Ejemplo 17	4,4	20
Ejemplo 19	6,4	41
Ejemplo 23	3,9	21
Ejemplo 28	14,4	80
Ejemplo 44	10,8	41
Ejemplo 49	3,3	6
Ejemplo 50	5,3	8
Ejemplo 51	14,0	43
Ejemplo 52	19,3	49

**[Ejemplo experimental 4]**

## Dureza de los comprimidos

15

Se evaluaron los comprimidos sin recubrir preparados en los ejemplos 39, 41, 56, 58, 59 y 60 para determinar la dureza de los comprimidos. Los comprimidos preparados usando una dispersión sólida que tiene un volumen específico grande exhibieron una dureza alta.

20

Tabla 5

	Dureza (N)
Ejemplo 39	138
Ejemplo 41	54
Ejemplo 56	125
Ejemplo 58	53
Ejemplo 59	169
Ejemplo 60	187

**[Ejemplo experimental 5]**

## 25 Análisis de rayos X

30 Se evaluaron las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 1, 44, 53 y 54, y la dispersión sólida obtenida almacenando la dispersión sólida preparada en el ejemplo 44 a 70 °C durante 9 días en el ejemplo experimental 1, para determinar la cristalinidad usando rayos X. Como se muestra en las figuras 2 a 5, las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 1, 44, 53 y 54 fueron amorfas. Como se muestra en la figura 6, la dispersión sólida obtenida almacenando la dispersión sólida preparada en el ejemplo 44 a 70 °C durante 9 días en el ejemplo experimental 1 fue también amorfa.

**[Ejemplo experimental 6]**

35

## Solubilidad

40 Se evaluaron el compuesto A, las dispersiones sólidas preparadas en los ejemplos 44, 53 y 54, y la dispersión sólida obtenida almacenando la dispersión sólida preparada en el ejemplo 44 a 70 °C durante 9 días en el ejemplo experimental 1, para determinar la solubilidad según la prueba de disolución descrita en la 15ª edición de la farmacopea japonesa. Todas las dispersiones sólidas preparadas en estos ejemplos exhibieron solubilidad mejorada comprada con la del fármaco original. La dispersión sólida obtenida almacenando la dispersión sólida preparada en el ejemplo 44 a 70 °C durante 9 días en el ejemplo experimental 1 exhibió la misma solubilidad que la de antes del

almacenamiento.

Tabla 6

	Solubilidad del compuesto A ( $\mu\text{g/ml}$ )
Compuesto A	2
Ejemplo 44	49
Ejemplo 44 (70 °C, 9 días)	51
Ejemplo 53	49
Ejemplo 54*	49

5

\*no es una realización de la invención

**Aplicabilidad industrial**

10

La presente invención se refiere a una dispersión sólida que contiene un derivado de amida útil en la prevención y el tratamiento de enfermedades en las que están involucrados herpesvirus y un polímero soluble en agua, y una composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida. La presente invención puede mejorar la solubilidad y absorción oral, y es útil para técnicas que pueden proporcionar una composición farmacéutica estable y que se puede reducir en tamaño.

15



## REIVINDICACIONES

1. Dispersión sólida que contiene:
- 5 un derivado de amida que se selecciona del grupo que consiste en:
- 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-{{4-(1,3-oxazol-4-il)fenil}amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 10 1,1-dióxido de N-(4-metilfenil)-N-(2-{{4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-{{4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida;
- 15 1,1-dióxido de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(2-{{4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida; y
- 20 1,1-dióxido de N-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(2-{{4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida, y
- un polímero soluble en agua que es un polímero o dos polímeros seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y copovidona,
- 25 en la que la dispersión sólida se puede preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de:
- disolver y/o suspender el derivado de amida y el polímero soluble en agua en un disolvente farmacéuticamente aceptable, y
- 30 eliminar el disolvente mediante secado por pulverización para preparar la dispersión sólida.
2. Dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el derivado de amida es 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-{{4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}amino}-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida.
- 35 3. Dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que la cantidad del polímero soluble en agua es de 0,1 a 10 partes en peso, con respecto a 1 parte en peso del derivado de amida.
4. Dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el volumen específico de la dispersión sólida es de 2 a 25 ml/g.
- 40 5. Dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente, o dos o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en cetonas, alcoholes y agua.
6. Dispersión sólida según la reivindicación 5, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es una mezcla de cetonas, alcoholes, o un disolvente mezclado de los mismos, con agua, y el contenido de agua en el disolvente farmacéuticamente aceptable es de más del 0 % en peso a menos del 50 % en peso.
- 45 7. Composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 50 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que la dureza del comprimido es de 5 a 300 N cuando se forman 100 mg de la dispersión sólida para dar comprimidos usando un punzón plano de 7,5 mm de diámetro bajo una presión de compactación de 2 kN.
- 55 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende además un disgregante.
10. Procedimiento para fabricar la dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 7 a 9, que comprende las etapas de:
- 60 disolver y/o suspender un derivado de amida como se define en la reivindicación 1 o 2 y el polímero soluble en agua en un disolvente farmacéuticamente aceptable, y
- eliminar el disolvente mediante secado por pulverización para preparar la dispersión sólida.
- 65

Figura 1

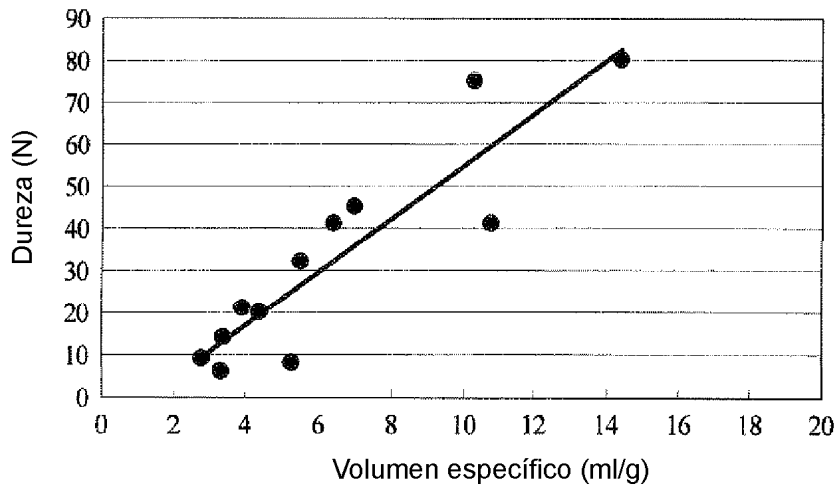


Figura 2

Intensidad (recuentos)

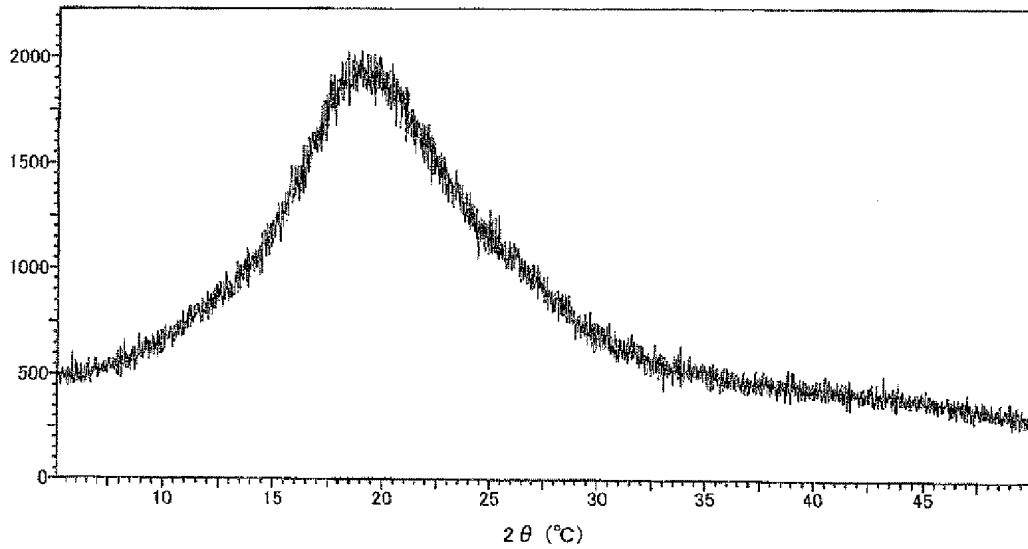


Figura 3

Intensidad (recuentos)

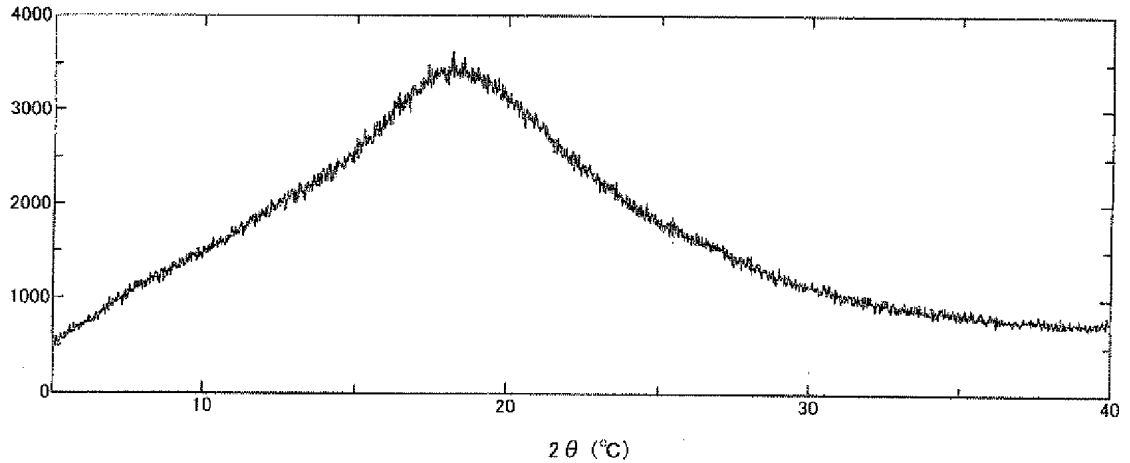


Figura 4

Intensidad (recuentos)

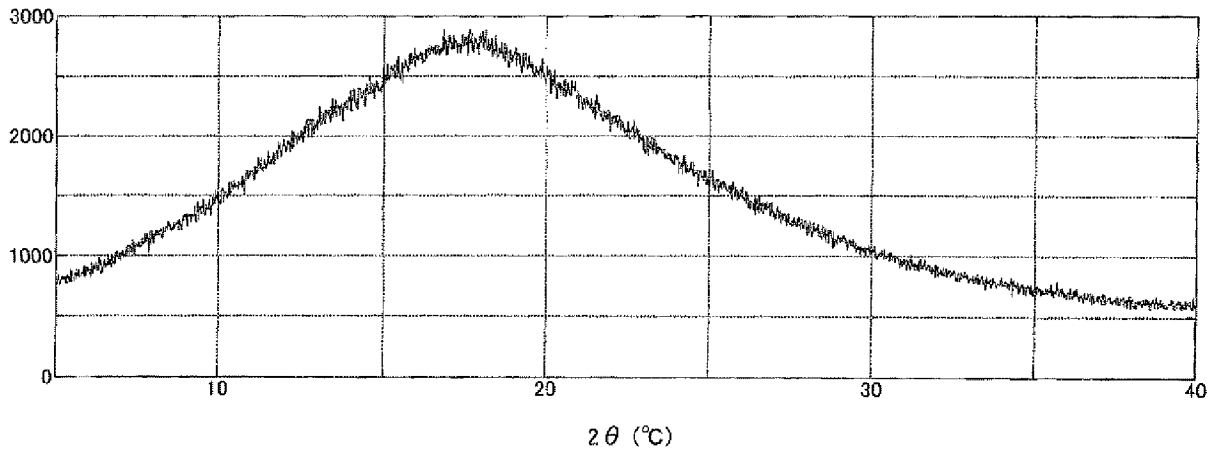


Figura 5

Intensidad (recuentos)

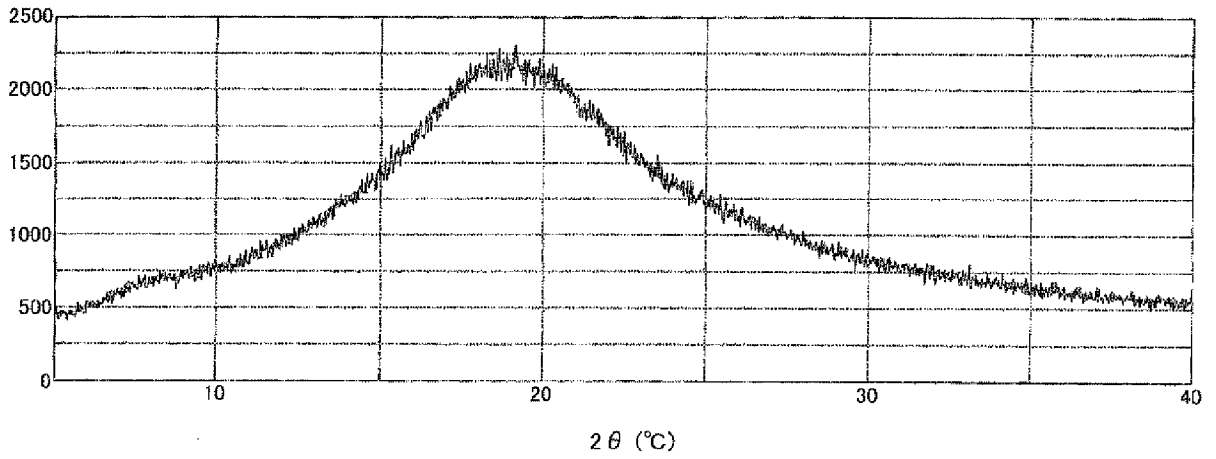


Figura 6

Intensidad (recuentos)

