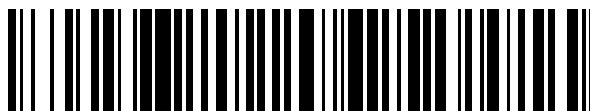


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 884**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/32	(2006.01)
A61K 9/36	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2011 PCT/JP2011/055956**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115067**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011 E 11756252 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2548556**

54 Título: **Procedimiento para mejorar la capacidad de disolución de un anticoagulante**

30 Prioridad:

19.03.2010 JP 2010063694

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

16.02.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KAMADA, MAKOTO;
SEKIGUCHI, GAKU y
KIDOKORO, MOTONORI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 601 884 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

Procedimiento para mejorar la capacidad de disolución de un anticoagulante

Campo técnico

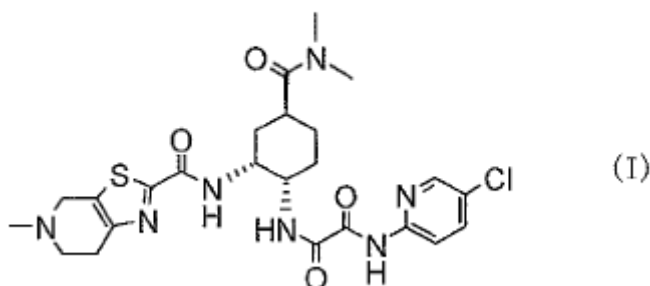
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de una composición farmacéutica que presenta propiedades de disolución favorables, que contiene un compuesto que exhibe un efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación de la sangre activado (FXa) y que es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades trombóticas.

Técnica antecedente

10 La N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro tiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (I) siguiente (en la presente memoria descriptiva, denominada también como compuesto I):

[Fórmula 1]

15



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un solvato de la misma (en la presente memoria descriptiva, el compuesto I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus solvatos se denominan también colectivamente como compuesto I, etc.) es conocida por exhibir un potente efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación de la sangre activado y es útil como un fármaco farmacéutico, particularmente como un inhibidor de factor X de coagulación de la sangre activado y/o un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o embolia (documentos de patente 1 a 9).

25 El compuesto I es un compuesto básico que exhibe una solubilidad favorable en soluciones acuosas fuertemente ácidas, pero una solubilidad reducida en soluciones acuosas neutras (por ejemplo, un tampón neutro). Una composición farmacéutica que contiene compuesto I, etc., en la que la composición farmacéutica está revestida con uno o dos o más agentes de revestimiento seleccionados de entre un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de ácido acrílico y un sacárido se conoce como una composición farmacéutica que tiene propiedades de disolución mejoradas en la región neutra, que contiene compuesto I, etc., como ingrediente activo (documento de patente 7). Además, el documento de patente 9 divulga que la velocidad de disolución del compuesto I, etc., a partir de una composición que contiene compuesto farmacéutico I, etc. se mejora ajustando la proporción del compuesto I, etc., en la composición farmacéutica.

Lista de citas**35 Documentos de patente**

Documento de patente 1: WO2003/000657

Documento de patente 2: WO2003/000680

Documento de patente 3: WO2003/01630

Documento de patente 4: WO2004/058715

40 Documento de patente 5: WO2005/04729

Documento de patente 6: WO2007/03249

Documento de patente 7: WO2008/12984

Documento de patente 8: WO2008/156159

Documento de patente 9: WO2010/147169

Resumen de la invención

Problema técnico

- 5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de una composición farmacéutica que contiene compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo como un ingrediente activo y que tiene propiedades de disolución favorables en la región neutra y una composición farmacéutica obtenida mediante el procedimiento.

Solución al problema

- 10 Como resultado de la realización de estudios diligentes, los presentes inventores han encontrado que, sorprendentemente, un procedimiento muy sencillo de mantenimiento del contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menos en la producción de gránulos que contienen el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo puede mejorar drásticamente la velocidad de disolución del compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo a partir de una composición farmacéutica que contiene los gránulos y puede mejorar también la variación de la disolución entre los comprimidos. En base a este descubrimiento, se ha completado la presente invención.
- 15

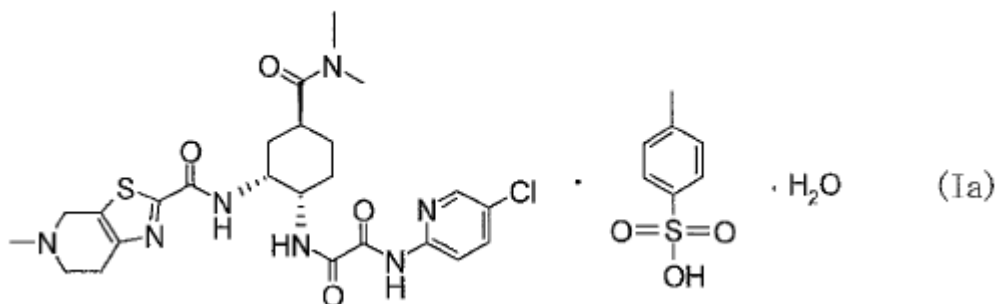
Específicamente, la presente invención se refiere a:

- [1] un procedimiento de producción de gránulos que contienen compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en el que el procedimiento comprende la etapa de granular
- 20 (A) el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo,
(B) uno o más excipientes seleccionados de entre el grupo que consiste en un alcohol de azúcar y un aditivo de hinchamiento en agua,
(C) un disgregante, y
(D) un aglutinante
- 25 bajo condiciones para mantener el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menor;
- [2] el procedimiento según [1], en el que el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación es del 8% o menor;
- 30 [3] el procedimiento según [1] o [2], en el que al menos uno o más alcoholes de azúcar y al menos uno o más aditivos de hinchamiento en agua se usan como los excipientes;
- [4] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [3], en el que el alcohol de azúcar es manitol, xilitol o eritritol;
- [5] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [4], en el que el alcohol de azúcar es manitol;
- [6] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [5], en el que el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina;
- 35 [7] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [6], en el que el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado;
- [8] el procedimiento según [5] o [7], en el que el alcohol de azúcar es manitol y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado;
- 40 [9] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [8], en el que el disgregante es crospovidona o carboximetil almidón sódico;
- [10] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [9], en la que el disgregante es crospovidona;
- [11] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [10], en el que el aglutinante es hidroxipropilcelulosa;
- [12] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [11], en el que el procedimiento de granulación es granulación en

lecho fluidizado;

[13] el procedimiento según uno cualquiera de [1] a [12], en el que el componente (A) es p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil] amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato representado por la fórmula (Ia) siguiente (en la presente memoria descriptiva, se hace referencia al mismo como compuesto Ia):

[Fórmula 2]



[14] gránulos obtenidos por un procedimiento según uno cualquiera de [1] a [13];

[15] un procedimiento de producción de una composición farmacéutica que contiene compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en el que el procedimiento comprende la etapa de granular

(A) el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo,

(B) uno o más excipientes seleccionados de entre el grupo que consiste en un alcohol de azúcar y un aditivo de hinchamiento en agua,

(C) un disgregante, y

(D) un aglutinante

bajo condiciones para mantener el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menos;

[16] el procedimiento según [15], en el que el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación es del 8% o menor;

[17] el procedimiento según [15] o [16], en el que un alcohol de azúcar y un aditivo de hinchamiento en agua se usan como los excipientes;

[18] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [17], en el que el alcohol de azúcar es manitol, xilitol o eritritol;

[19] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [18], en el que el alcohol de azúcar es manitol;

[20] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [19], en el que el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina;

[21] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [20], en el que el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado;

[22] el procedimiento según [19] o [21], en el que el alcohol de azúcar es manitol y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado;

[23] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [22], en el que el disgregante es crospovidona o carboximetil almidón sódico;

[24] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [23], en el que el disgregante es crospovidona;

[25] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [24], en el que el aglutinante es hidroxipropilcelulosa;

[26] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [25], en el que la granulación es granulación en lecho

fluidizado;

[27] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [26], en el que el componente (A) es el compuesto Ia;

[28] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [27], que comprende además la etapa de secar los gránulos obtenidos;

5 [29] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [28], que comprende además la etapa de comprimir los gránulos obtenidos;

[30] el procedimiento según uno cualquiera de [15] a [29], que comprende además una etapa de revestimiento después de la etapa de granulación;

10 [31] el procedimiento según [30], en el que el agente de revestimiento es uno o más agentes de revestimiento seleccionados de entre el grupo que consiste en un derivado de celulosa y un compuesto de polivinilo;

[32] el procedimiento según [30], en el que el agente de revestimiento es uno o más agentes de revestimiento seleccionados de entre el grupo que consiste en hipromelosa, etil celulosa y alcohol polivinílico;

[33] una composición farmacéutica obtenida por un procedimiento según uno cualquiera de [15] a [32];

15 [34] la composición farmacéutica según [33], en la que cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el procedimiento de paletas a una velocidad de rotación de 50 rpm, la composición exhibe una velocidad de disolución media del compuesto representado por la fórmula (I), en un medio de disolución que tiene un pH de 6,8, del 60% o superior 30 minutos después del inicio del ensayo de disolución y del 70% o superior 60 minutos después del inicio; y

20 [35] la composición farmacéutica según [33] o [34], en la que cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el procedimiento de paletas a una velocidad de rotación de 50 rpm, la composición exhibe una velocidad de disolución media del compuesto representado por la fórmula (I), en un medio de disolución que tiene un pH de 6,8, del 70% o superior 30 minutos después del inicio del ensayo de disolución y del 80% o superior 60 minutos después del inicio.

Efectos ventajosos de la invención

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene compuesto I, etc. y que tiene propiedades de disolución favorables en la región neutra.

Breve descripción de los dibujos

30 [Figura 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra las propiedades de disolución del compuesto I en un tampón de fosfato de pH 6,8 para los comprimidos (6 comprimidos por grupo) producidos usando gránulos granulados bajo condiciones de granulación A y secados de manera que el contenido de agua de los gránulos después del secado era del 4,0% o mayor (condición de granulación A-1), del 2,0% o mayor a menor del 4,0% (condición de granulación A-2), o menor del 2,0% (condición de granulación A-3). En cada diagrama, el eje vertical muestra la velocidad de disolución (%) y el eje horizontal muestra el tiempo (minutos).

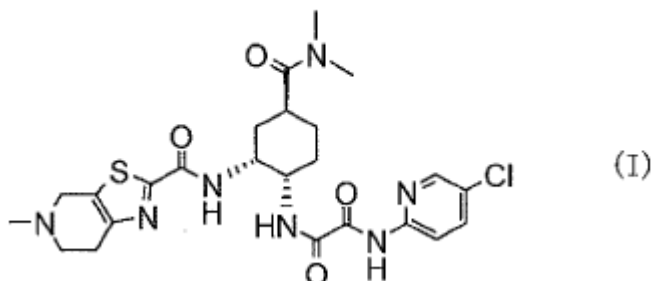
35 [Figura 2] La Figura 2 es un gráfico que muestra las propiedades de disolución del compuesto I en un tampón de fosfato de pH 6,8 para los comprimidos (6 comprimidos por grupo) producidos usando gránulos granulados en condiciones de granulación B y secados de manera que el contenido de agua de los gránulos después del secado era del 4,0% o mayor (condición de granulación B-1), del 2,0% o mayor a menor del 4,0% (condición de granulación B-2), o menor del 2,0% (condición de granulación B-3). En cada diagrama, el eje vertical muestra la velocidad de disolución (%) y el eje horizontal muestra el tiempo (minutos).

40 [Figura 3] La Figura 3 es un diagrama que muestra la relación entre el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación y la velocidad de disolución del compuesto I en un tampón de fosfato de pH 6,8 o su variación (desviación estándar relativa) para un comprimido revestido con película que contiene 30 mg de compuesto I. El eje vertical izquierdo muestra la velocidad de disolución (%) del compuesto I (media de 6 comprimidos por condición de granulación) 60 minutos después desde el inicio del ensayo de disolución en el tampón. El eje vertical de la derecha muestra la desviación estándar relativa (%) de la velocidad de disolución del compuesto I (6 comprimidos por condición de granulación) después de 60 minutos en el ensayo de disolución. El eje horizontal muestra el contenido máximo de agua (%) de los gránulos durante la granulación.

Descripción de las realizaciones

La N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (I) siguiente (compuesto I):

[Fórmula 3]



se llama edoxabán (N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro 1,3) tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamido]ciclohexil]oxamida) como denominación común internacional (DCI).

El compuesto I puede ser un solvato (incluyendo hidratos) o puede ser una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato (incluyendo hidratos) de la sal.

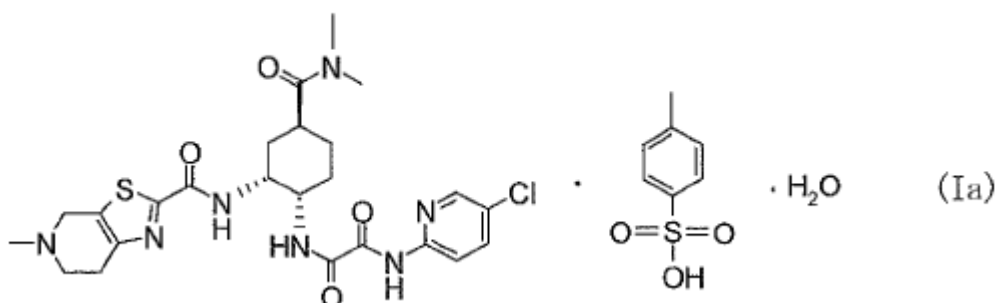
Los ejemplos de la sal del compuesto I incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, citrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

La sal del compuesto I es preferentemente clorhidrato, tartrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, de manera particularmente preferente p-toluenosulfonato.

Los ejemplos preferentes del compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo puede incluir los compuestos siguientes: N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida, clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino} ciclohexil)etanodiamida; p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida; y

p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida monohidrato representado por la fórmula (Ia) siguiente (compuesto Ia):

[Fórmula 4]



El compuesto se denomina Edoxaban Tosilate Hydrate (escrito en Inglés) como denominaciones aceptadas en japonés (Japanese Accepted Names, JAN) para productos farmacéuticos.

El compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (por ejemplo, el compuesto Ia) puede producirse mediante un procedimiento descrito en cualquiera de los documentos de patente 1 a 9 o un procedimiento equivalente al mismo.

La eficacia y la seguridad de las composiciones farmacéuticas para administración oral, tales como comprimidos o

cápsulas, están influenciadas en gran medida por las propiedades de disolución del ingrediente o los ingredientes activos. De esta manera, los criterios relativos a las propiedades de disolución se definen en cada país. Por ejemplo, en Japón, EE.UU. y Europa, la farmacopea especifica un procedimiento para un ensayo de disolución. En el ensayo de disolución, se usan varios medios de disolución (en adelante en la presente memoria, denominados también soluciones de ensayo o soluciones de elución). Estos medios de disolución se ajustan a un intervalo de pH de 1 a 8. Por ejemplo, los medios de disolución fuertemente ácidos (por ejemplo, el primer fluido JP descrito en la Farmacopea Japonesa y soluciones de ácido clorhídrico 0,1 N), medios de disolución de pH 3 a 5 (por ejemplo, tampones de ácido acético-acetato de sodio y tampón McIlvaine), medios de disolución de pH 6,8 (por ejemplo, 2º fluido JP descrito en la Farmacopea Japonesa y tampones de fosfato de pH 6,8) y el agua se muestran como los medios de disolución especificados en la Farmacopea u órganos similares de cada país. Se requiere que las preparaciones para administración oral tengan propiedades de disolución favorables en los ensayos de disolución que usan estos medios de disolución.

El compuesto I es un compuesto básico que exhibe una solubilidad favorable en una solución acuosa fuertemente ácida, pero una solubilidad reducida en una solución acuosa neutra (tampón neutro, etc.). Una de las características de la presente invención es la granulación del compuesto I, etc., un excipiente, un disgregante y un aglutinante con un contenido de agua máximo de los gránulos durante la granulación ajustada al 10% o menor (preferentemente el 10% o menor, el 9% o menor, el 8% o menor, el 7% o menor, el 6% o menor o el 5% o menor) para, de esta manera, mejorar drásticamente la velocidad de disolución del compuesto I, etc. a partir de una composición farmacéutica obtenida usando los gránulos y para mejorar también la variación en la disolución entre composiciones farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos). Los ejemplos del contenido mínimo de agua de los gránulos incluyen pero no se limitan particularmente al 0%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2% y 3%.

En la presente memoria descriptiva, los "gránulos durante la granulación" se refiere a una mezcla en la que el compuesto I, etc., un excipiente y otros aditivos adecuados se mezclan al inicio de la etapa de granulación y a la mezcla y/o gránulos obtenidos desde el inicio de la etapa de granulación hasta la finalización de la etapa de granulación.

En la presente memoria descriptiva, el "contenido máximo de agua (%) de los gránulos durante la granulación" se refiere al valor más grande de un contenido de agua (%) de la mezcla y/o gránulos (incluyendo la mezcla al inicio de la granulación) obtenido a partir de la mezcla del compuesto principal de fármaco I, etc., un excipiente y otros aditivos apropiados para la finalización de la granulación. En este contexto, el "contenido de agua (%) de los gránulos" es el valor medido por una pérdida en el procedimiento de secado. Por ejemplo, el contenido de agua (%) de los gránulos puede calcularse evaporando agua a partir de los gránulos recogidos mediante calentamiento y determinando la proporción de la cantidad de agua evaporada por este calentamiento a 1 g de los gránulos recogidos. Por ejemplo, cuando los gránulos recogidos son m (g) y se convierten en n (g) por el calentamiento, el agua es m-n (g) y el contenido de agua (%) de los gránulos se puede calcular según $(m - n)/m \times 100$.

En la presente memoria descriptiva, la "etapa de granulación de componentes bajo condiciones adecuadas para mantener el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menor" se refiere a la realización de la granulación usando una mezcla que contiene compuesto I, etc., un excipiente y otros aditivos apropiados, mientras se ajusta la condición de granulación de manera que el contenido máximo de agua de la mezcla y/o los gránulos se mantiene al 10% o menor desde el comienzo hasta la terminación de la granulación, por ejemplo, tal como se describe más adelante, mientras se ajusta la condición de granulación realizando un muestreo a partir de un granulador de manera que el contenido de agua de la mezcla y/o gránulos de muestra a partir del granulador se mantenga al 10% o menor. Cada parámetro (por ejemplo, temperatura del aire de entrada, velocidad de pulverización, presión de aire de pulverización o volumen de aire de entrada) de un granulador para mantener el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menor puede variar en función del aparato y el entorno en el que se realiza la granulación. Tal como se describe más adelante, las personas con conocimientos en el campo farmacéutico, para la condición en la que el "contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación se mantiene al 10% o menor", pueden configurar fácilmente cada condición de parámetro de cada granulador a fin de conseguir la condición en el granulador y en el entorno de granulación.

El contenido de agua (%) de los gránulos puede medirse en cualquier etapa en el inicio de la granulación, durante la granulación y en la terminación de la granulación. Con el fin de medir el contenido de agua (%) de los gránulos en algún punto medio durante la granulación, los gránulos pueden ser recogidos interrumpiendo la operación de granulación y pueden recogerse, por ejemplo, a través de un puerto de muestreo, en existe, en el granulador. En el caso en el que a partir del contenido de agua (%) de los gránulos medido en alguna etapa de granulación, se espera que la continuación de la granulación con la condición de granulación inalterada resulte en un contenido de agua de los gránulos (%) superior al 10%, las personas con conocimientos en la materia pueden ajustar el contenido de agua máximo (%) de los gránulos de manera que no supere el 10% ajustando cada condición (por ejemplo, temperatura de aire de entrada, velocidad de pulverización, presión de aire de pulverización o volumen de aire de entrada para la granulación en lecho fluidizado, o la cantidad de agua añadida para la granulación con agitación a alta velocidad) que influyen en el contenido de agua de los gránulos. De esta manera, las personas con conocimientos en la materia, si no disponen de cada parámetro (por ejemplo, temperatura del aire de entrada, velocidad de pulverización, presión de aire de pulverización o volumen de aire de entrada)

de un granulador como las "condiciones para mantener el contenido máximo de agua (%) de los gránulos durante la granulación en el 10% o menor", pueden fijar cada parámetro (por ejemplo, temperatura de aire de entrada, velocidad de pulverización, presión de aire de pulverización o volumen de aire de entrada) adecuado para el granulador usado con el contenido de agua máximo (%) de los gránulos durante la granulación como un índice y, de esta manera, pueden llevar a cabo la presente invención. La configuración indicada anteriormente de cada parámetro (por ejemplo, temperatura de aire de entrada, velocidad de pulverización, presión de aire de pulverización o volumen de aire de entrada) de un granulador por muestreo puede realizarse cada vez que se lleva a cabo una granulación, o puede realizarse al menos una vez. Se entiende que una vez que las personas con conocimientos en el campo farmacéutico encuentren cada parámetro (por ejemplo, temperatura de aire de entrada, velocidad de pulverización, presión de aire de pulverización o volumen de aire de entrada) que mantiene el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menor en el granulador usado, pueden usar este valor establecido en la siguiente granulación para llevar a cabo la etapa de granulación sin tomar muestras.

Los ejemplos de un procedimiento de granulación incluyen granulación en húmedo. Los ejemplos del procedimiento de granulación en húmedo incluyen granulación en lecho fluidizado y granulación con agitación a alta velocidad y preferentemente incluyen granulación en lecho fluidizado.

En el caso de granulación en lecho fluidizado, el compuesto I, etc., un excipiente, un disgregante, etc., se mezclan y la mezcla puede granularse pulverizando a la misma una solución de aglutinante acuosa. Cada parámetro, por ejemplo, la temperatura del aire de entrada, la velocidad de pulverización, la presión de aire de pulverización o el volumen de aire de entrada, de un granulador puede ser ajustado apropiadamente por las personas con conocimientos en la materia dependiendo del granulador usado con el contenido de agua máximo (%) de los gránulos durante la granulación como un índice. Por ejemplo, cuando la granulación se lleva a cabo a nivel de laboratorio (por ejemplo, a una escala de 5 kg) (granulador de lecho fluidizado FLO-5 (fabricado por Freund Corp.)), la temperatura de aire de entrada puede ajustarse aproximadamente entre 70°C y 90°C; la velocidad de pulverización puede ajustarse a entre 30 ml/min y 60 ml/min; y la presión de aire de pulverización puede ajustarse a 0,15 a 0,30 MPa. De manera alternativa, cuando la granulación se lleva a cabo a un nivel de producción a escala comercial (por ejemplo, escala de 100 kg) (WSG-120 (fabricado por Powrex Corp.)), la temperatura de aire de entrada puede ajustarse aproximadamente a entre 70°C y 90°C; la velocidad de pulverización puede ajustarse entre 600 ml/min y 800 ml/min; el volumen de aire de pulverización puede ajustarse entre 600 y 850 NL/min.

En el caso de granulación con agitación a alta velocidad, se añade agua purificada al compuesto I, etc., un excipiente, un disgregante, un aglutinante, etc., con agitación, usando paletas de agitación y la mezcla puede granularse mediante amasado. Cada parámetro, por ejemplo, la velocidad de adición de agua purificada, de un granulador puede ser ajustado apropiadamente por las personas con conocimientos en la materia dependiendo del granulador usado con el máximo contenido de agua (%) de los gránulos durante la granulación como un índice.

Los gránulos obtenidos de esta manera que contienen compuesto I, etc. se someten posteriormente a una etapa de secado, si es necesario. No se impone ninguna limitación particular a la etapa de secado, siempre que los gránulos se sequen hasta que el contenido final de agua (procedimiento de peso en seco) sea del 1,0% al 5,0%. Por ejemplo, la temperatura de secado es desde la temperatura ambiente hasta 100°C, preferentemente de 80°C a 90°C y el tiempo de secado es de varias decenas de minutos a varias horas, preferentemente del orden de 10 minutos a 30 minutos.

Los gránulos obtenidos se tamizan, si es necesario, y, a continuación, pueden ser usados en una composición farmacéutica en la forma de dosificación en gránulos o en polvo, o en la forma de un comprimido mediante la mezcla con un lubricante, o en la forma de una cápsula mediante encapsulación. No se impone ninguna limitación particular sobre la forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención, siempre que su preparación pueda administrarse por vía oral a un sujeto. Sin embargo, la forma de dosificación es preferentemente una preparación sólida, más preferentemente un comprimido, gránulos, un polvo (incluyendo gránulos finos) o una cápsula, incluso más preferentemente un comprimido. La preparación sólida puede ser producida mediante un procedimiento de producción ampliamente conocido. En un procedimiento ejemplar, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara mezclando compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, un alcohol de azúcar y/o un aditivo de hinchamiento en agua y aditivos opcionales tales como un disgregante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un agente colorante y un agente de pulido y la mezcla se procesa, por ejemplo, siguiendo el procedimiento de producción de preparaciones sólidas descrito en las normas generales para preparaciones en la Farmacopea japonesa.

Además, cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido, los comprimidos pueden ser producidos mediante compresión de los gránulos obtenidos tal como se ha descrito anteriormente. La presión de compresión puede determinarse dentro de un intervalo apropiado, siempre que el efecto de la presente invención no se vea afectado. La presión es preferentemente de 5 a 15 kN. Además, la forma del comprimido no está particularmente limitada, preferentemente una lente, disco, forma redonda, forma ovalada (por ejemplo, cápsulas), forma de lágrima, o una forma poligonal (por ejemplo, triángulo o rombo). Además, el comprimido

producido puede revestirse adicionalmente con un agente de revestimiento por medio de un dispositivo de revestimiento mediante la pulverización de una suspensión/solución del agente de revestimiento.

5 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación en gránulos, por ejemplo, los gránulos obtenidos tal como se ha descrito anteriormente pueden usarse directamente o pueden granularse en la forma de partícula deseada mediante una técnica apropiada. Además, los gránulos producidos de esta manera pueden revestirse con un agente de revestimiento pulverizando una suspensión/solución del agente de revestimiento.

10 De manera alternativa, cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación en polvo, por ejemplo, el polvo o las micropartículas deseadas pueden ser producidos a partir de los gránulos obtenidos tal como se ha descrito anteriormente mediante una técnica apropiada. Además, el polvo o micropartículas producidos de esta manera pueden revestirse con un agente de revestimiento pulverizando una suspensión/solución del agente de revestimiento.

De manera alternativa, cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación en una cápsula, los gránulos o polvos indicados anteriormente pueden encapsularse con cápsulas de revestimiento.

15 Los excipientes usados en la producción de una preparación sólida, tal como un comprimido, no están particularmente limitados y pueden usarse los excipientes usados habitualmente por las personas con conocimientos en la materia.

Los ejemplos preferentes de los excipientes incluyen un alcohol de azúcar, un aditivo de hinchamiento en agua y su combinación.

20 El aditivo de hinchamiento en agua empleado en la presente invención significa un aditivo para productos farmacéuticos que se hincha con el agua añadida al mismo. Los ejemplos del aditivo de hinchamiento en agua en la presente invención incluyen excipientes y bases que tienen capacidad de hinchamiento en agua. Los ejemplos específicos del aditivo de hinchamiento en agua incluyen almidón pregelatinizado, almidón gelatinizado, celulosa cristalina, carboximetil almidón sódico, carmelosa (carboximetilcelulosa), carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica (croscarmelosa sódica), lecitina de soja, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, polvo de tragacanto y bentonita. Estos aditivos de hinchamiento en agua pueden emplearse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

25 Entre estos aditivos de hinchamiento en agua, el almidón pregelatinizado y la celulosa cristalina son preferentes, siendo más preferente el almidón pregelatinizado. Como la celulosa cristalina, Ceolus (fabricado por Asahi Kasei Corp.) es particularmente preferente. Como el almidón pregelatinizado, PCS (fabricado por Asahi Kasei Corp.) o Starch 1500 (fabricado por Colorcon Japan Ltd.) es particularmente preferente.

30 El alcohol de azúcar que puede mejorar la solubilidad del compuesto I, etc. es preferentemente manitol, eritritol, o xilitol, o similares, de manera particularmente preferente manitol.

A la composición de la presente invención puede añadirse un excipiente soluble en agua, distinto de alcoholes de azúcar. Los ejemplos del excipiente soluble en agua incluyen: fructosa, sacarosa purificada, sacarosa, gránulos esféricos de sacarosa purificada, lactosa, lactosa anhidra, gránulos esféricos de sacarosa-almidón, almidón de semi-digerido, glucosa, hidrato de glucosa, azúcar en polvo, pululano y β -ciclodextrina. Además de sacáridos, los ejemplos incluyen además ácido aminoetilsulfónico, polvo de jarabe de maltosa, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, glicina, gluconato de calcio, L-glutamina, ácido tartárico, hidrogenotartrato de potasio, carbonato de amonio, dextrano 40, dextrina, lactato de calcio, povidona, Macrogol (polietilenglicol) 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, ácido cítrico anhidro, ácido DL-málico, hidrógeno fosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio y dihidrogenofosfato de sodio.

40 El excipiente soluble en agua se selecciona preferentemente de entre sacáridos. Los ejemplos específicos incluyen sacarosa purificada, sacarosa, lactosa, gránulos de lactosa, glucosa, hidrato de glucosa, azúcar en polvo o pululano. De entre estos, la lactosa es todavía más preferente.

45 La preparación sólida que contiene compuesto I, etc. contiene preferentemente un alcohol de azúcar en una cantidad del 0,01 al 99,0% en peso, preferentemente del 20 al 80% en peso, más preferentemente del 40 al 60% en peso, en términos del efecto de mejora de las propiedades de disolución del compuesto I, etc. Además, la preparación sólida que contiene compuesto I, etc. contiene preferentemente un aditivo de hinchamiento en agua en una cantidad del 0,01 al 90% en peso, preferentemente del 0,1 al 80% en peso, más preferentemente del 5 al 50% en peso.

50 En el caso en el que la preparación contiene el aditivo de hinchamiento en agua y alcohol de azúcar indicados anteriormente, la proporción de aditivo de hinchamiento en agua a alcohol de azúcar en la preparación es preferentemente, con relación a 1 parte en peso (aditivo de hinchamiento en agua), de 0,05 a 50 partes en peso (alcohol de azúcar), más preferentemente de 1 a 10 partes en peso (alcohol de azúcar), particularmente preferentemente de 1,5 a 4 partes en peso (alcohol de azúcar).

Además de la combinación alcohol de azúcar y aditivo de hinchamiento en agua indicada anteriormente, la composición farmacéutica que contiene compuesto I, etc., puede contener además un excipiente insoluble en agua, un disgregante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un agente colorante, un agente de pulido, etc., siempre que los efectos de la presente invención no se vean afectados.

5 Los ejemplos del excipiente insoluble en agua incluyen ácido L-aspártico, ácido algínico, carmelosa sódica, dióxido de silicio hidratado, crospovidona, glicerofosfato de calcio, aluminato silicato de magnesio, silicato de calcio, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, polvo de celulosa, silicato de aluminio sintético, silicato de aluminio sintético/almidón de hidroxipropilo/celulosa cristalina, harina, almidón de trigo, harina de germen de trigo, aceite de germen de trigo, polvo de arroz, almidón de arroz, ftalato de acetato de celulosa, óxido de titanio, óxido de magnesio, aminoacetato de dihidroxialuminio, fosfato de calcio terciario, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, silicato de aluminio natural, almidón de maíz, almidón de maíz granulado, almidón de patata, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, hidrogenofosfato de calcio anhidro, hidrogenofosfato de calcio granulado anhidro o dihidrogenofosfato de calcio. De entre estos, la celulosa cristalina o el polvo de celulosa son preferentes como un excipiente insoluble en agua.

15 Los ejemplos del disgregante incluyen ácido adípico, ácido algínico, almidón gelatinizado, carboximetil almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, dióxido de silicio hidratado, citrato de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, ftalato de acetato de celulosa, estearato de calcio, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz, polvo de tragacanto, almidón de patata, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropil almidón, almidón pregelatinizado, fumarato monosódico, povidona, ácido cítrico anhidro, metilcelulosa o dihidrogenofosfato de calcio. De entre estos, la crospovidona o el carboximetil almidón sódico son preferentes como un disgregante.

25 Los ejemplos del aglutinante incluyen polvo de jarabe de maltosa, goma arábica, polvo de goma arábica, alginato sódico, éster de alginato de propilenglicol, polvo de gelatina hidrolizada, ácido silícico anhidro ligero-almidón hidrolizado, fructosa, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, dióxido de silicio hidratado, polvo de agar, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropil celulosa que contiene ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, polivinilpirrolidona de alto peso molecular, copolidona, harina de trigo, almidón de trigo, harina de arroz, almidón de arroz, resina de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa, dioctil sulfosuccinato de sodio, aminoacetato de dihidroxialuminio, tartrato de sodio y potasio, agua, éster de ácido graso de sacarosa, gelatina purificada, sacarosa purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, goma de tragacanto, lactosa, 30 glicerina concentrada, sacarosa, almidón de patata, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, hidroxipropilmetilcelulosa 2208, hidroxipropilmetilcelulosa 2906, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, ácido fumárico, mezclas de ácido fumárico-ácido esteárico- dietilaminoacetato de polovinil acetal-hidroxipropilmetilcelulosa 2910, pululano, povidona, alcohol polivinílico (producto completamente saponificado), 35 alcohol polivinílico (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000, D-manitol o metilcelulosa.

Los ejemplos del agente fluidizante incluyen el dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, fosfato de calcio terciario, talco, almidón de maíz o aluminometasilicato de magnesio.

40 Los ejemplos del lubricante incluyen grasa de cacao, cera de carnauba, dióxido de silicio hidratado, gel seco de hidróxido de aluminio, éster de ácido graso de glicerina, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, aceite endurecido, silicato de aluminio sintético, cera de abejas blanca, óxido de magnesio, tartrato de sodio y potasio, éster de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, alcohol estearílico, estearato de polioxil 40, cetanol, aceite de soja endurecido, gelatina, talco, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, 45 almidón de maíz, almidón de patata, ácido fumárico, estearil fumarato de sodio, Macrogol 600, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abejas, metasilicato de aluminato de magnesio, laurato de sodio o sulfato de magnesio.

Los ejemplos del agente colorante pueden incluir sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, β -caroteno, óxido de hierro negro, azul alimentario N° 1, azul alimentario N° 2, rojo alimentario N° 2, rojo alimentario N° 3, rojo alimentario N° 102, amarillo alimentario N° 4 y amarillo alimentario N° 5.

50 Los ejemplos del agente de pulido incluyen cera de carnauba, aceite endurecido, una resina de acetato de polivinilo, cera de abejas blanca, dióxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxil 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina/cera de carnauba purificada, cetanol, talco, papel de plata coloreado, goma laca blanca, parafina, povidona, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abejas, monoestearato de glicerina o colofonia. De entre estos, la cera de carnauba, el dióxido de titanio o el talco son particularmente preferentes como agente de pulido.

55

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica revestida para la administración oral recubierta que contiene compuesto I, etc. granulado tal como se ha descrito anteriormente.

5 La composición farmacéutica para la administración oral de la presente invención que contiene compuesto I, etc. granulada tal como se ha descrito anteriormente y un agente de revestimiento no se limita a preparaciones sólidas revestidas, tales como comprimidos revestidos y abarca diversas preparaciones sólidas que comprenden agentes de revestimiento. Por ejemplo, una preparación sólida que contiene compuesto I, etc., en la que los agentes de revestimiento se formulan en una forma de matriz en la preparación sólida, se incluye también en la presente invención.

10 Los ejemplos de los agentes de revestimiento usados para promover las propiedades de disolución del compuesto I, etc., en esta composición farmacéutica para la administración oral pueden incluir agentes de revestimiento empleados generalmente en la fabricación farmacéutica para el revestimiento de comprimidos y gránulos con los mismos. Preferentemente, el agente de revestimiento tiene baja solubilidad dentro del intervalo de pH que se da en el intestino. Específicamente, un agente de revestimiento que es difícil de disolver en el intervalo de pH que se da en el intestino es generalmente preferente, en comparación con un agente de revestimiento entérico.

Los ejemplos específicos de los agentes de revestimiento preferentes incluyen los siguientes:

- 15 (1) derivados de celulosa tales como hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y metilcelulosa;
- (2) compuestos de polivinilo tales como alcohol polivinílico, povidona (polivinilpirrolidona), dietilaminoacetato de polivinil acetal y una resina de acetato de polivinilo;
- 20 (3) derivados de acrilato, tales como un copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y una dispersión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo; y
- (4) sacáridos (incluyendo alcoholes de azúcar), tales como sacarosa y manitol, que se usan como agentes de revestimiento de azúcar. Estos agentes de revestimiento pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos. La hipromelosa o un agente de revestimiento basado en hipromelosa incluyen tipos tales como hipromelosa 2208, hipromelosa 2906 e hipromelosa 2910, que tienen diferentes viscosidades (mPa s). Estos tipos
- 25 que tienen diferentes viscosidades pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

Entre estos, son preferentes uno o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en derivados de celulosa (hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa); compuestos de polivinilo (alcohol polivinílico, povidona, resina de acetato de polivinilo o dietilaminoacetato de polivinil acetal); derivados de acrilato (dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo); y

30 sacáridos (incluyendo alcoholes de azúcar) (sacarosa y manitol).

De estos, uno o más tipos seleccionados de entre derivados de celulosa y compuestos de polivinilo son más preferentes. Todavía más preferentes son uno o más tipos seleccionados de entre hipromelosa, etilcelulosa y alcohol polivinílico. Entre ellos, la hipromelosa es particularmente preferente.

35 En la presente invención, el agente de revestimiento indicado anteriormente y otros aditivos necesarios para la preparación de una suspensión de revestimiento (por ejemplo, un plastificante) puede incorporarse en combinación a la composición. Los ejemplos de los aditivos necesarios para la preparación de una suspensión de revestimiento (por ejemplo, plastificante) incluyen macrogales (polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de 1.000 a 35.000), tales como Macrogol 1000, Macrogol 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 8000, Macrogol 20000 y Macrogol 35000; éster de ácido graso de glicerina; éster de ácido graso de sacarosa; aceite de ricino; citrato de trietilo; triacetina o talco. Los agentes de revestimiento indicados anteriormente pueden contener además el agente colorante indicado más adelante, y la mezcla puede incorporarse a la composición farmacéutica de la presente invención.

40

La composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,5 al 20% en peso, preferentemente del 1 al 15% en peso, más preferentemente del 1,5 al 10% en peso de los agentes de revestimiento, en términos del efecto de promover la disolución del compuesto I, etc.

45 En la presente invención, la preparación sólida que contiene compuesto I etc. puede revestirse con el agente de revestimiento indicado anteriormente mediante un procedimiento de revestimiento conocido para el revestimiento de una preparación sólida. No se impone ninguna limitación particular sobre el procedimiento de revestimiento y por ejemplo, puede emplearse un procedimiento de revestimiento mediante pulverización en el que se pulveriza una solución/dispersión del agente de revestimiento sobre una preparación sólida que contiene compuesto I etc. por medio de un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado o un dispositivo de revestimiento con recipiente, un procedimiento de revestimiento por inmersión en el que una preparación sólida que contiene compuesto I, etc. se sumerge en una suspensión de revestimiento; y un procedimiento de revestimiento en seco empleando impacto en un flujo de gas. Una preparación

50

sólida que contiene compuesto I, etc., que no ha sido sometida al procedimiento de revestimiento puede ser producida mediante un procedimiento conocido convencionalmente.

De esta manera, la composición farmacéutica de la presente invención puede producirse preparando una preparación sólida que contiene compuesto I, etc., como un ingrediente farmacéuticamente activo mediante un procedimiento conocido y, a continuación revistiendo la preparación sólida preparada de esta manera con un agente de revestimiento.

La dosis de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo como ingrediente activo no está particularmente limitada y puede seleccionarse apropiadamente según varias condiciones tales como la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente. La composición farmacéutica se administra preferentemente de una a varias veces al día, preferentemente de una a dos veces por día, a una dosis de 1 mg a 1.000 mg, preferentemente de 5 mg a 500 mg, más preferentemente de 5 mg a 300 mg, incluso más preferentemente de 5 mg a 100 mg de ingrediente activo por día en un adulto, según los síntomas.

La cantidad de compuesto I contenida en una unidad de la composición farmacéutica (por ejemplo, comprimido o cápsula) es generalmente de 1 a 100 mg, preferentemente de 5 a 75 mg, más preferentemente de 5 a 60 mg, en términos de la forma libre del compuesto I.

Las propiedades de disolución del compuesto I, etc., de la composición farmacéutica de la presente invención pueden evaluarse, por ejemplo, mediante los ensayos de disolución descritos en la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea de Estados Unidos (USP) y la Farmacopea Europea. A continuación, se describirán ejemplos del medio de ensayo empleado en los ensayos de disolución.

Los ejemplos no limitativos del medio de disolución fuertemente ácido indicado anteriormente incluyen el primer fluido JP descrito en la Farmacopea Japonesa; y " USP 0.1N HCl, Simulated Gastric Fluid without Enzyme" (USP 0,1 N HCl, fluido gástrico simulado sin enzimas) descrito en la Farmacopea de Estados Unidos.

Los ejemplos no limitativos del medio de disolución (pH 6,8) incluyen el 2º fluido JP y tampón de fosfato (pH 6,8) descrito en la Farmacopea Japonesa, "USP Phosphate Buffer (pH 6.8)", Simulated Intestinal Fluid without Enzyme" ("USP tampón de fosfato (pH 6,8)", fluido Intestinal simulado sin enzimas) descrito en la Farmacopea de Estados Unidos y solución tampón de fosfato (pH 6,8) descrita en la Farmacopea Europea.

Además, los medios de disolución (pH 3 a 5) pueden ser un medio de ensayo que tiene un pH 4,0 o un pH 4,5. Los ejemplos específicos incluyen un tampón de ácido acético-acetato de sodio descrito en la Farmacopea Japonesa, "USP Acetate Buffer" ("tampón de acetato USP") descrito en la Farmacopea de Estados Unidos y Acetate Buffer Solution (solución de tampón de acetato) (pH 4,5) descrita en la Farmacopea Europea. Además, puede usarse también un tampón McIlvaine diluido de pH 4,0. Sin embargo, el medio de disolución de pH 3 a 5 no está limitado a los ejemplos anteriores.

Estos medios de disolución se preparan mediante procedimientos descritos en la farmacopea correspondiente o documentos similares de cada país. Cuando el medio de disolución empleado es una solución tampón, la variación del pH del medio de ensayo está comprendida preferentemente dentro de $\pm 0,05$ del pH definido para cada medio de disolución.

Cuando el comprimido que contiene compuesto I, etc. granulado usando el procedimiento de la presente invención se sometió a un ensayo de disolución mediante el procedimiento de paletas a una velocidad de rotación de 50 rpm, el comprimido exhibió un velocidad de disolución media, en un medio de disolución que tiene un pH de 6,8, del 60% o superior 30 minutos después del comienzo del ensayo de disolución y del 70% o superior 60 minutos después del comienzo y no presentó ninguna variación en el comportamiento de disolución entre comprimidos.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se somete al procedimiento descrito en el procedimiento de ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa (procedimiento de paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición exhibe una velocidad de disolución media del compuesto I, etc. en un medio de disolución que tiene un pH de 6,8, preferentemente del 60% o superior 30 minutos después del comienzo del ensayo de disolución y del 70% o superior 60 minutos después del comienzo, más preferentemente del 70% o superior 30 minutos después del comienzo y del 80% o superior 60 minutos después del comienzo.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se somete al procedimiento descrito en el procedimiento de ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa (procedimiento de paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición exhibe una velocidad de disolución media del compuesto I, etc. en un medio de disolución que tiene un pH de 4,5, preferentemente del 85% o superior 30 minutos después del comienzo del ensayo de disolución.

Tal como se usa en la presente memoria, la "velocidad de disolución media" se refiere a la media de los valores porcentuales de disolución obtenidos a partir de al menos 3, preferentemente 6, más preferentemente 12, muestras de

preparación sólida para cada tipo de preparación sólida.

La composición farmacéutica de la presente invención exhibe un alto efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación de la sangre activado (FXa) y, como tal, es útil como un agente anticoagulante o un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia. La composición farmacéutica de la presente invención es útil como un fármaco farmacéutico para mamíferos, incluyendo seres humanos, un inhibidor del factor Xa de coagulación de la sangre activado, un agente anticoagulante, un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia, un agente para prevenir y/o tratar enfermedades tromboticas y, además, un agente para prevenir (en la presente memoria descriptiva, la prevención incluye la prevención secundaria) y/o tratar, por ejemplo, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, angina inestable, síndrome coronario agudo (ACS), infarto pulmonar, embolia pulmonar, tromboembolismo o fibrilación auricular no valvular acompañada de ataque (FANV), trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, trombosis después de sustitución de válvula/unión protésica, tromboembolismo después de reemplazo total de cadera (THR), trombosis y/o reoclusión después de revascularización, trombosis durante circulación extracorpórea, coagulación de la sangre durante la recogida de sangre, enfermedad de Buerger, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que acompaña a tromboembolismo, o síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) que acompaña a tromboembolismo.

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse, en modo alguno, a los mismos.

Ejemplos

Se prepararon gránulos que contenían p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato (en adelante, denominado compuesto la) con diferentes contenidos máximos de agua de los gránulos durante la granulación y/o diferentes condiciones de secado después de la granulación. Los comprimidos que contenían compuesto la se produjeron usando los gránulos. Cada comprimido obtenido de esta manera se examinó para determinar las propiedades de disolución a 50 rpm mediante el segundo procedimiento del ensayo de disolución (procedimiento de paletas) descrito en la Farmacopea Japonesa. La cantidad de disolución se calculó como la velocidad de disolución media de 6 comprimidos. El medio de disolución usado fue 900 ml de tampón de fosfato de pH 6,8 (tampón de fosfato USP (pH 6,8)).

(Ejemplo 1)

(Granulación)

Bajo cada condición descrita en la Tabla 1, 1.010 g de compuesto la, 2.480 g de manitol tamizado (Mannit P, fabricado por TOWA-KASEI Co., Ltd.), 1.050 g de almidón pregelatinizado (PCS PC-10, fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corp.) y 267,5 g de crospovidona (Polyplasdone INF-10, fabricada por ISP) se sometieron a granulación en lecho fluidizado usando 2.179 ml de una solución acuosa que contenía el 7%p/v de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.). En la granulación en lecho fluidizado, se usó un granulador de lecho fluidizado (FLO-5, fabricado por Freund Corp.).

[Tabla 1]

	Condición de granulación A: condición de agua de alta hidratación	Condición de granulación B: condición de agua de baja hidratación
Temperatura establecida de aire de entrada	Inicial: 65°C, 10 minutos o más tarde después del inicio: 80°C	85°C
Velocidad de pulverización de líquido	50 ml/min	60 ml/min
Presión de pulverización de líquido	0,15MPa	0,20 MPa

(Secado)

A continuación, los gránulos granulados de esta manera bajo cada condición se secaron de manera que el contenido de agua de los gránulos después del secado era del 4,0% o superior (A-1 y B-1 en la Tabla 2), del 2,0% o superior e inferior al 4,0% (A- 2 y B-2 en la Tabla 2), o inferior al 2,0% (a-3 y B-3 en la Tabla 2).

[Tabla 2]

	Condición de granulación A: condición de agua de alta hidratación			Condición de granulación B: condición de agua de baja hidratación		
	A-1	A-2	A-3	B-1	B-2	B-3
Contenido de agua de los gránulos después del secado	4,0% o más	2,0% o más y menos del 4,0%	menos del 2,0%	4,0% o más	2,0% o más y menos del 4,0%	menos del 2,0%

(Compresión)

- 5 Se mezclaron 198,4 g de los gránulos, granulados de esta manera y secados bajo cada condición, con 1,6 g de estearato de magnesio (HyQual Code 5712, fabricado por Tyco Healthcare) y la mezcla se comprimió en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel (8,5 mm de diámetro, 7R, espesor de comprimido: 4,2 mm, 200 mg/comprimido). Posteriormente, estos comprimidos se revistieron con película con una suspensión del 12%p/v de un agente de revestimiento (OPADRY (marca registrada) 03F42132) compuesto principalmente de hipromelosa usando un dispositivo de revestimiento con recipiente (High Coater Mini, fabricado por Freund Corp.) de manera que la cantidad de revestimiento era de 10 mg en cada comprimido. La cantidad de cada componente por comprimido se muestra en la
- 10 Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

Componente	Cantidad (mg)
Compuesto Ia (en términos del compuesto I)	40,41 (30,00)
D-manitol	99,19
Almidón pregelatinizado	42,00
Crospovidona	10,70
Hidroxipropilcelulosa	6,100
Estearato de magnesio	1,600
Agente de revestimiento	10,00
Peso total del comprimido	210,0

15 (Resultados)

Las propiedades físicas de los gránulos y los comprimidos preparados bajo diferentes condiciones de granulación y condiciones de secado se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	A: condición de agua de alta hidratación			B: condición de agua de baja hidratación		
	A-1	A-2	A-3	B-1	B-2	B-3
Contenido máximo de agua (%) de los gránulos durante la granulación	17,0			6,6		

(Cont.)

Contenido de agua (%) de los gránulos después del secado		4,3	2,9	1,7	4,0	2,6	1,4
Distribución de tamaños de partícula (%)	malla -30	0,5	0,5	0,6	0	0	0
	malla 30-42	0,3	0,4	0,4	0	0	0
	malla 42-60	1,9	2,1	1,6	0,5	0,3	0,3
	malla 60-83	19,1	19,5	18,3	12,0	11,4	8,7
	malla 83-100	18,3	18,0	18,0	14,7	15,0	15,0
	malla 100-140	31,1	31,5	32,5	30,9	32,9	36,5
	malla 140-200	17,7	16,9	19,1	21,2	21,2	24,0
malla 200	11,1	11,0	9,6	20,7	19,2	15,5	
Dureza media (kp) de los comprimidos		13,3	12,1	11,5	15,1	13,6	12,3

5 El contenido máximo de agua de los gránulos era del 17,0% para la condición de granulación A y del 6,6% para la condición de granulación B. El tamaño de partícula de los gránulos era más fino en los grupos con condición de granulación B (B-1, B-2 y B-3) que en los grupos con condición de granulación A (A-1, A-2 y A-3). Por ejemplo, la proporción de los gránulos que pasan a través de una malla 140 o más fina era del 27,9 al 28,8% en los grupos con condición de granulación A y del 39,5 al 41,9% en los grupos con condición de granulación B. La dureza del comprimido revestido con película era un valor ligeramente superior el exhibido por los grupos con condición de granulación B que el exhibido por los grupos con condición de granulación A y, por ejemplo, era de 11,5 a 13,3 kp en los grupos con condición de granulación A y de 12,3 a 15,1 kp en los grupos con condición de granulación B. Estas propiedades físicas de los gránulos y los comprimidos no difieren en gran medida bajo las mismas condiciones de granulación.

10 La disolución del compuesto I a partir de cada comprimido en tampón de fosfato de pH 6,8 se muestra en las Figuras 1 y 2. Cada gráfico en las Figuras 1 y 2 muestra los resultados de la medición de la cantidad de compuesto I disuelto en el tampón de fosfato de pH 6,8. El eje vertical muestra la velocidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (minutos).

15 Como resultado, la reducción de la cantidad de disolución, la reducción de la velocidad de disolución o la variación en el comportamiento de disolución no se observaron en los grupos con condición de granulación B (Figura 2), mientras que la reducción en la cantidad de disolución y en la velocidad de disolución y la variación en el comportamiento de disolución se observaron en los grupos con condición de granulación A (Figura 1). Por el contrario, los comprimidos preparados mediante compresión a partir de los gránulos de los grupos con condición de granulación A después de una selección de tamaño equivalente a los tamaños de partícula de los grupos con condición de granulación B mediante tamizado y pulverización todavía exhibían la reducción en la velocidad de disolución y la variación en el comportamiento de disolución, sugiriendo que el tamaño de partícula de los gránulos no influyó en la disolución. También se confirmó que los grupos con condición de granulación B no eran susceptibles a sus tamaños de partícula.

20 Cada una de entre la condición de granulación A y la condición de granulación B se estudió para determinar la influencia de la diferencia en el contenido de agua de los gránulos después del secado sobre la disolución del compuesto I a partir de los comprimidos (se compararon A-1, A-2 y A-3 en la Figura 1 o B-1, B-2 y B-3 en la Figura 2). Como resultado, no se observó una gran diferencia bajo las mismas condiciones de granulación.

(Ejemplo 2)

30 Las propiedades de disolución del compuesto I a partir de cada comprimido se ensayaron en tampón de fosfato de pH 6,8 con diferentes contenidos máximos de agua de los gránulos durante la granulación.

7,274 kg de compuesto I, 17,85 kg de manitol tamizado (Mannit P, fabricado por TOWA-KASEI Co., Ltd.), 7,56 kg de almidón pregelatinizado (PCS PC-10, fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corp.) y 1,926 kg de crospovidona (Polyplasdone INF-10, fabricada por ISP) se sometieron a granulación en lecho fluidizado usando 15,5 l de una solución

acuosa que contenía el 7%p/v de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.). En la granulación en lecho fluidizado, se usó FLO-30 FLO-30SJ o (fabricado por Freund Corp.). La temperatura de ajuste de aire de entrada, la velocidad de pulverización de líquido y la presión de aire de pulverización se fijaron a 90°C, 250 ml/min y 0,25 MPa, respectivamente. Como resultado, los gránulos se produjeron con éxito con un contenido de agua máximo de los gránulos durante la granulación del 9,6%. Además, los gránulos se obtuvieron con su proporción de formulación inalterada con relación a la indicada anteriormente variando de manera apropiada la temperatura de ajuste de aire de entrada, la velocidad de pulverización de líquido y la presión de pulverización de aire de manera que el contenido máximo de agua de los gránulos durante la etapa de granulación fuese del 10,6% o del 11,6%. Se prepararon 3 tipos de comprimidos revestidos con película de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando los gránulos obtenidos de esta manera bajo estas 3 condiciones, respectivamente.

Estos 3 tipos de comprimidos y 2 tipos de comprimidos obtenidos bajo las condiciones de granulación A-2 y B-2 del Ejemplo 1 se sometieron al ensayo de disolución en el tampón de fosfato de pH 6,8. Para estos casos, se realizaron gráficos para la cantidad de disolución (velocidad de disolución media para 6 comprimidos por cada condición de granulación) después de 60 minutos en el ensayo de disolución y la desviación estándar relativa (6 comprimidos por cada condición de granulación) de la velocidad de disolución después de 60 minutos en el ensayo de disolución (Figura 3).

(Ejemplo 3)

20,2 kg de compuesto Ia, 49,6 kg de manitol tamizado (PEARITOL 50C, fabricado por Roquette Corp.), 21 kg de almidón pregelatinizado (PCS PC-10, fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corp.) y 5,35 kg de crospovidona (Polyplasdone INF-10, fabricado por ISP) se sometieron a granulación en lecho fluidizado usando 43,57 kg de una solución acuosa que contenía 7%p/p de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.). En la granulación en lecho fluidizado, se usó WSG-120 (fabricado por Powrex Corp.). La temperatura de entrada de aire, velocidad de pulverización de líquido y el volumen de aire de pulverización se establecieron a 90°C, 700 g/min y 750 NL/min, respectivamente, de manera que el contenido máximo de agua (%) de los gránulos durante la granulación fuese del 10% o menos.

Cuatro lotes de los gránulos obtenidos se secaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 y se prepararon en comprimidos revestidos con película. Los comprimidos revestidos con película obtenidos se sometieron al ensayo de disolución en el tampón de fosfato de pH 6,8 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

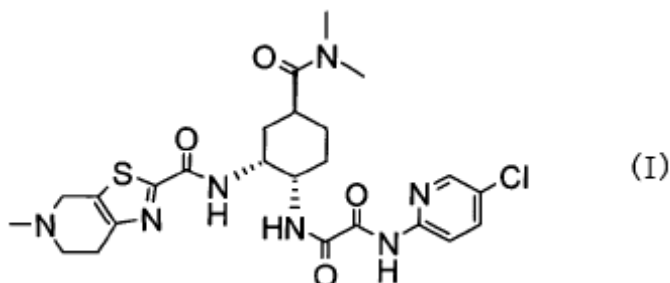
Como resultado, incluso a una escala de producción a escala comercial, los comprimidos revestidos con película producidos usando los gránulos granulados con el máximo contenido de agua (%) de los gránulos durante la granulación mantenido en el 10% o menos exhibió altas propiedades de disolución (del 70% o más 30 minutos después del comienzo del ensayo de disolución y del 80% o más 60 minutos después del inicio) en el tampón de fosfato de pH 6,8 y no presentaba ninguna variación en el comportamiento de disolución entre comprimidos.

Aplicabilidad Industrial

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que exhibe un comportamiento de disolución favorable en la región neutra y es útil como un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia, y un procedimiento de producción de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de gránulos que contienen N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro tiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (I) siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en el que el procedimiento comprende la etapa de granular

(A) un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo,

(B) uno o más excipientes seleccionados de entre el grupo que consiste en un alcohol de azúcar y un aditivo de hinchamiento en agua,

(C) un disgregante, y

(D) un aglutinante

bajo condiciones para mantener el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación en el 10% o menor;

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el contenido máximo de agua de los gránulos durante la granulación es del 8% o menor.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno o más alcoholes de azúcar y al menos uno o más aditivos de hinchamiento en agua se usan como los excipientes.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el alcohol de azúcar es manitol, xilitol o eritritol.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina.

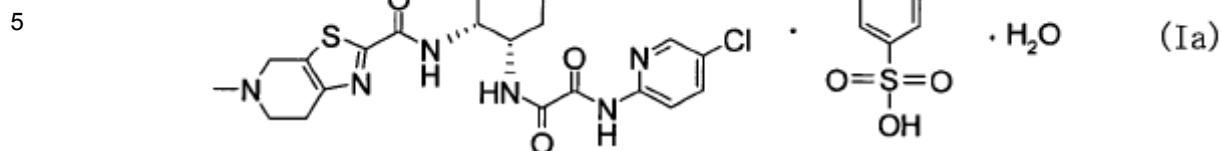
6. Procedimiento según la reivindicación 4 o 5, en el que el alcohol de azúcar es manitol y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disgregante es crospovidona o carboximetil almidón sódico.

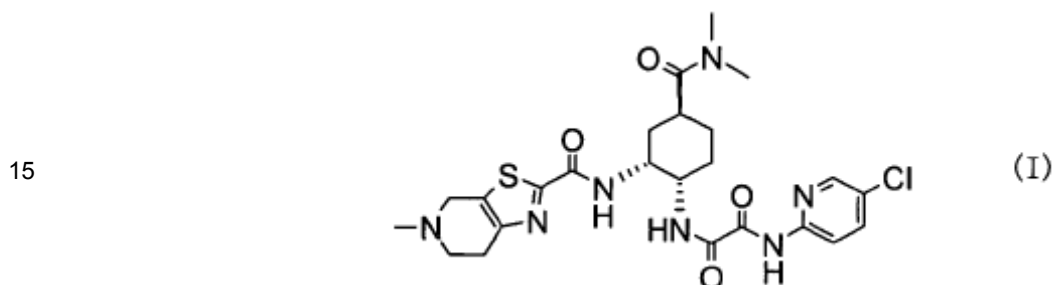
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el procedimiento de granulación es granulación en lecho fluidizado.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el componente (A) es p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro tiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato representado por la fórmula (Ia) siguiente:



10 11. Procedimiento de producción de una composición farmacéutica que contiene N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R, 4S) - 4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (I) siguiente:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un solvato de la misma, que comprende un procedimiento de producción de gránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, que comprende además la etapa de secado de los gránulos obtenidos.

13. Procedimiento según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que comprende además la etapa de compresión de los gránulos obtenidos.

25 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende además una etapa de revestimiento después de la etapa de granulación.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el agente de revestimiento es uno o más agentes de revestimiento seleccionados de entre el grupo que consiste en un derivado de celulosa y un compuesto de polivinilo.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el agente de revestimiento es uno o más agentes de revestimiento seleccionados de entre el grupo que consiste en hipromelosa, etilcelulosa y alcohol polivinílico.

30

Figura 1

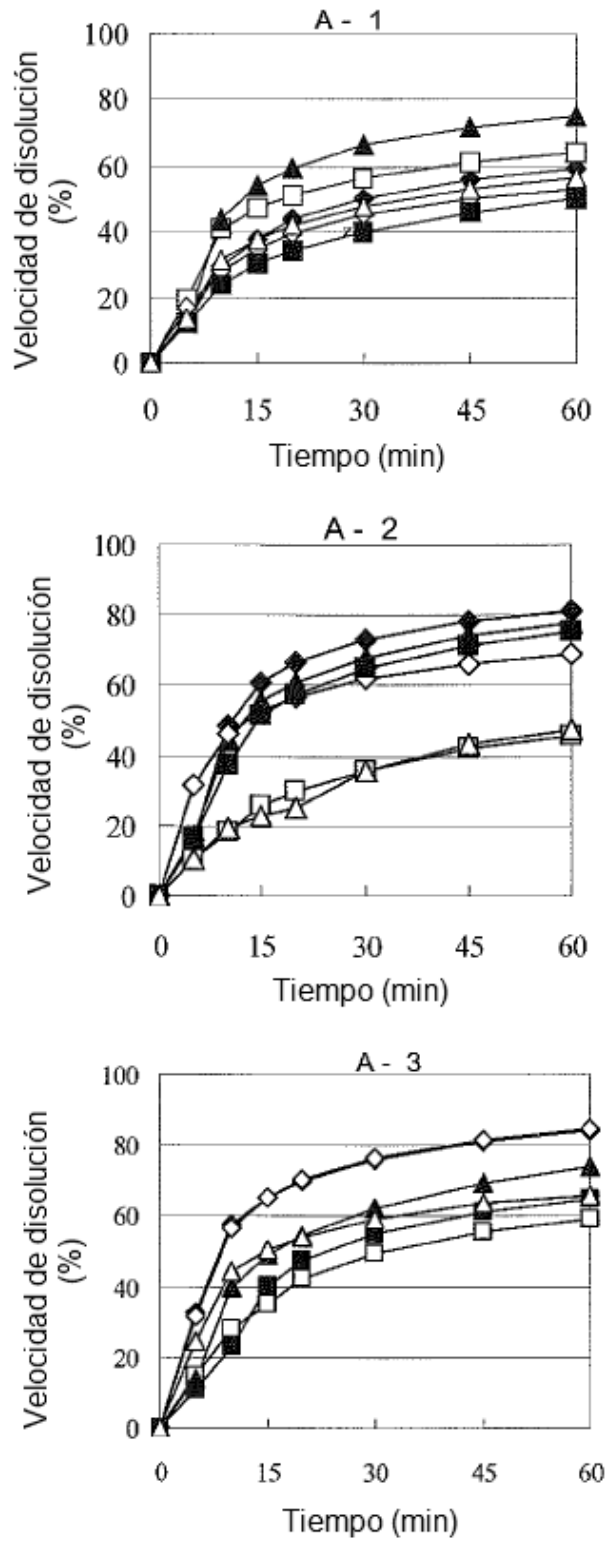


Figura 2

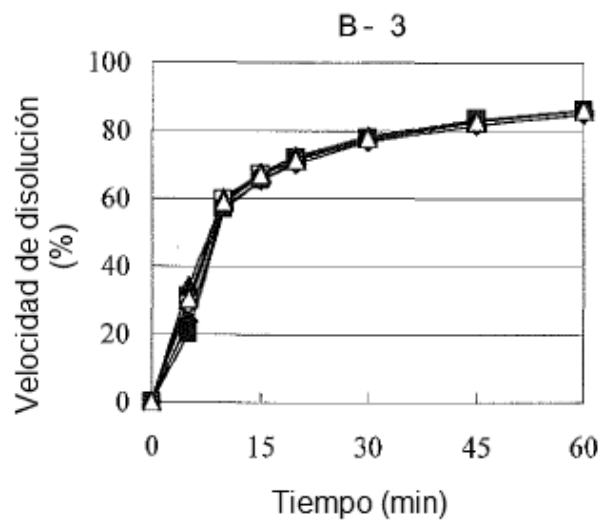
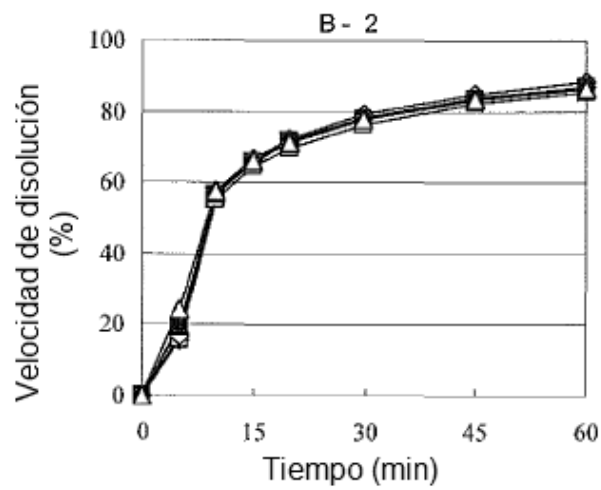
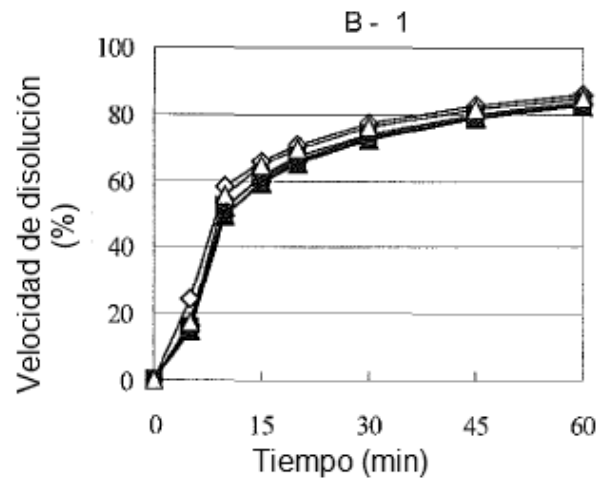


Figura 3

