

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 070**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2012 PCT/JP2012/059276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12133918**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2012 E 12717499 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2694039**

54 Título: **Preparación sólida**

30 Prioridad:

01.04.2011 JP 2011082301

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

29.03.2017

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**HOSHINA, WATARU y
MISAKI, MASAFUMI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 607 070 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

Preparación sólida

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma, y un método de estabilización de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma en la preparación sólida.

Antecedentes de la invención

10 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida se conoce por ser un compuesto útil para la profilaxis o tratamiento de tumores tales como el cáncer de próstata, cáncer de mama y similares (documento de Patente 1). Como una preparación que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida, se conocen preparaciones descritas en los documentos de Patentes 2 y 4.

Lista de Documentos

Documentos de Patentes

Documento de Patente 1: WO2002/040484

15 Documento de Patente 2: WO2004/075890

Documento de Patente 3: WO2004/082679

Documento de Patente 4: WO2006/093353

Compendio de la invención

Problemas para resolver por la Invención

20 Los presentes inventores se han encontrado con un nuevo problema que es conseguir un alto contenido de ingrediente activo y una preparación de tamaño reducido para la mejora del cumplimiento con la administración de una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma como ingrediente activo.

25 En la resolución del problema de lograr un alto contenido del ingrediente activo y una preparación de tamaño reducido, además, se encontraron nuevos problemas de supresión de la variación de peso de la preparación y variación de contenido del ingrediente activo, así como la mejora de la estabilidad de conservación de la preparación (supresión de la producción o aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos de descomposición del ingrediente activo).

30 Ya que la variación de peso de la preparación y de contenido del ingrediente activo puede causar efectos secundarios graves en pacientes, se desea reducir tales variaciones tanto como sea posible. Así para la estabilidad de conservación de la preparación, se desea suprimir la producción o aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos de descomposición del ingrediente activo, tanto como sea posible, para que la eficacia del ingrediente activo pueda ser ejercida apropiadamente en pacientes.

35 La presente invención proporciona una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma en un alto contenido (p.ej., 40% en peso o más) como ingrediente activo, donde se suprime la variación en el peso y el contenido.

40 La presente invención también pretende proporcionar una preparación sólida en donde el ingrediente activo está estabilizado, y un método de estabilización del mismo. Aquí, la estabilización del ingrediente activo supone la supresión de la producción o aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son compuestos de descomposición del ingrediente activo contenido en la preparación sólida.

Medios para resolver los problemas

45 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas ya mencionados y han encontrado que una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma como ingrediente activo, D-manitol y una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio proporciona efectos superiores de alto contenido (p.ej., 40 % en peso o más) del ingrediente activo, supresión de la variación de peso de la preparación y contenido de ingrediente activo, y mejora de la estabilidad de conservación de la preparación (supresión de la producción o aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos de descomposición del ingrediente activo). Los presentes inventores han completado la presente invención en base a estos hallazgos.

Por lo tanto, la presente invención es la siguiente.

[1] Una preparación sólida que comprende

(1) 50-80% en peso de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma,

5 (2) D-manitol y

(3) una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio (aquí en lo sucesivo algunas veces se abreviará como preparación sólida de la presente invención).

[2] La preparación sólida del punto [1] mencionado anteriormente donde la sal del metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio.

10 [3] La preparación sólida del punto [1] mencionado anteriormente, donde la sal del metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.

[4] La preparación sólida del punto [1] mencionado anteriormente donde el D-manitol se produce por un método de producción de secado de rocío.

[5] La preparación sólida del punto [1] mencionado anteriormente, que comprende además hidroxipropilcelulosa.

15 [6] Un método de estabilización de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma, que comprende añadir (1) una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio y (2) D-manitol a una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma (de aquí en adelante algunas veces se abreviará como el método de estabilización de la presente invención).

20 [7] El método mencionado anteriormente [6], donde la sal del metal alcalinotérreo es un aluminometasilicato de magnesio básico.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma en un alto contenido (p.ej., 40% en peso o más) como ingrediente activo, que puede suprimir la variación en peso de la preparación y contenido de ingrediente activo. De acuerdo con la siguiente invención, además, se puede proporcionar una preparación sólida donde se estabiliza el ingrediente activo, es decir, una preparación sólida donde se mejora la estabilidad de conservación de la preparación, y se suprime la producción o aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos de descomposición del ingrediente activo.

30 **Descripción de las realizaciones**

6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (también se hace referencia como compuesto A en la presente memoria descriptiva) o una sal de la misma se puede producir por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento de Patente WO2002/040484 o un método análogo al mismo.

35 Ejemplos de la sal del compuesto A incluyen sales de adición de ácido, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos (p.ej., hidrocioruro, sulfato, hidrobromuro, fosfato), y sales de ácidos orgánicos (p.ej., acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metanosulfonato, p-toluensulfonato). La sal del compuesto A puede ser un hidrato. Del compuesto A y una sal del mismo, se prefiere el compuesto A.

El contenido del compuesto A o una sal del mismo en la preparación sólida de la presente invención es generalmente de 50 – 80 % en peso, preferiblemente de 60 -70 % en peso.

40 La preparación sólida de la presente invención contiene D-manitol.

Para proporcionar una preparación de tamaño reducido, el D-manitol para uso en la presente invención tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula de 50 µm – 250 µm, más preferiblemente 100 µm - 200 µm.

45 Ejemplos de D-manitol para uso en la presente invención incluyen D-manitol producido por un método de producción de secado de rocío (p.ej., PEARLITOL 200SD (nombre comercial) (fabricado por ROQUETTE), PEARLITOL 100SD (nombre comercial) (fabricado por ROQUETTE), PARTECK 100M (nombre comercial) (fabricado por Merck), y PARTECK 200M (nombre comercial) (fabricado por Merck)). De estos, se prefiere PEARLITOL 200SD (nombre comercial) (fabricado por ROQUETTE), PEARLITOL 100SD (nombre comercial) (fabricado por ROQUETTE), y más

preferible PEARLITOL 200SD (nombre comercial) (fabricado por ROQUETTE), desde el punto de vista de la fabricación.

El contenido de D-manitol en la preparación sólida de la presente invención es generalmente de 5 – 45 % en peso, preferiblemente de 10 – 30 % en peso, más preferiblemente de 15 – 25 % en peso.

- 5 La preparación sólida de la presente invención contiene una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio. La preparación sólida de la presente invención puede contener ambos aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio.

- 10 La sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio para uso en la presente invención es preferiblemente un aluminometasilicato de magnesio, más preferiblemente un aluminometasilicato de magnesio básico, desde el punto de vista de la mejora de la estabilidad de conservación de la preparación sólida (estabilización del compuesto A o una sal del mismo) y la supresión de la variación en el peso de la preparación sólida y el contenido del ingrediente activo.

- 15 Además, la sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio para uso en la presente invención es preferiblemente un aluminometasilicato de magnesio básico o un silicato de calcio básico, más preferiblemente un aluminometasilicato de magnesio básico, desde el punto de vista de la estabilización del compuesto A o una sal del mismo.

En la presente memoria descriptiva, el aluminometasilicato de magnesio básico muestra generalmente un pH de 8,5 – 10,0 cuando se pesa una muestra del mismo (2g), se le añade agua hasta una cantidad total de 50 ml, la mezcla se agita, se mantiene durante 2 min, y se mide con un pHmetro.

- 20 En la presente memoria descriptiva, el silicato de calcio básico muestra generalmente un pH de 8,5 – 9,8 cuando se pesa una muestra del mismo (5,0g), se añade agua hasta una cantidad total de 100 ml, la mezcla se agita y se centrifuga, y el sobrenadante se mide con un pHmetro.

- 25 Como aluminometasilicato de magnesio básico y silicato de calcio básico, se pueden usar también productos disponibles comercialmente. Ejemplos de aluminometasilicato de magnesio básico incluyen Neusilin FL1 y Neusilin FL2 (nombre comercial) (ambos fabricados por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.). Ejemplos de silicato de calcio básico incluyen Florite RE (nombre comercial) (fabricado por Eisai Food & Chemical Co., Ltd.).

El contenido de la sal del metal alcalinotérreo en la preparación sólida de la presente invención, que se selecciona de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio, es generalmente 0,5 - 10 % en peso, preferiblemente 0,5 - 5 % en peso, más preferiblemente 0,5 – 2,5 % en peso.

- 30 La preparación sólida de la presente invención puede contener además celulosa cristalina para optimizar las propiedades fisicoquímicas de la preparación (p.ej., fabricación, propiedad de disgregación del comprimido, dureza del comprimido).

- 35 Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene celulosa cristalina, el contenido de celulosa cristalina en la preparación sólida es generalmente 1 – 30 % en peso, preferiblemente 2 – 15 % en peso, más preferiblemente 3 – 10 % en peso.

La preparación sólida de la presente invención contiene además preferiblemente hidroxipropilcelulosa para optimizar las propiedades fisicoquímicas de la preparación (p.ej., fabricación, dureza del comprimido).

- 40 Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa, el contenido de hidroxipropilcelulosa en la preparación sólida es generalmente 1 – 10 % en peso, preferiblemente 3 – 5 % en peso, más preferiblemente 2 – 4 % en peso.

La preparación sólida de la presente invención contiene además preferiblemente hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para optimizar las propiedades fisicoquímicas de la preparación (p.ej., propiedades de disolución de la sustancia activa, fabricación, dureza del comprimido).

- 45 Como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para uso en la presente invención, por ejemplo, se puede usar hidroxipropilcelulosa donde el contenido de un grupo hidroxipropoxi es 5 – 16 %.

La calidad de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para uso en la presente invención es, por ejemplo, LH-11, LH-21, LH-22 o LH-B1 (nombre comercial) (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

- 50 Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, el contenido de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la preparación sólida es generalmente 2 – 20 % en peso, preferiblemente 5 – 15 % en peso, más preferiblemente 7 – 13 % en peso.

La preparación sólida de la presente invención además contiene preferiblemente un tensioactivo para optimizar las propiedades fisicoquímicas de la preparación (p.ej., fabricación, propiedad de disgregación del comprimido, propiedad de disolución).

5 Ejemplos de tensioactivos para uso en la presente invención incluyen lauril sulfato sódico, ésteres de sacarosa de ácido grasos, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60. El tensioactivo usado en la presente invención es preferiblemente polisorbato 80 desde el punto de vista de la fabricación de la preparación sólida de la presente invención.

10 Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene un tensioactivo, el contenido del tensioactivo en la preparación sólida es generalmente 0,05 – 5 % en peso, preferiblemente 0,1 -3 % en peso, más preferiblemente 0,3 -1,5 % en peso.

15 La preparación sólida de la presente invención puede contener un portador farmacéuticamente aceptable además de los componentes anteriormente mencionados, mientras no inhiba el efecto de la presente invención. Como portador farmacéuticamente aceptable, se puede usar varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente. Ellas se añaden adecuadamente como, por ejemplo, excipiente, aglutinante, disgregante, deslizante o lubricante en una cantidad apropiada.

Ejemplos de excipiente incluyen el alcohol de un azúcar distinto del D-manitol (p.ej., D-sorbitol, eritritol, xilitol), lactosa, sacarosa, glucosa, azúcar de malta, almidón de maíz, almidón de trigo, ácido silícico anhidro ligero, dextrina, carboximetilo de almidón, gelatina, óxido de magnesio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, y sulfato de calcio.

20 Ejemplos del aglutinante incluyen gelatina, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), polivinilpirrolidona (PVP), macrogol, goma arábiga, dextrano, alcohol polivinílico (PVA), y colas de almidón.

Ejemplos de disgregante incluyen carmelosa, carmelosa de calcio, polivinilpirrolidona reticulada, carmelosa de sodio, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, crospovidona, resina de intercambio catiónico, almidones parcialmente pregelatinizados, y almidón de maíz.

25 Ejemplos de deslizante incluyen ácido silícico anhidro ligero, y dióxido de silicio hidratado.

Ejemplos de lubricante incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ceras, DL-leucina, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, macrogol, y ácido silícico anhidro ligero.

30 La preparación sólida de la presente invención se puede recubrir con un agente de recubrimiento, un agente de recubrimiento pelicular y similares según un método conocido per se, con el fin de enmascarar el sabor del compuesto A o una sal del mismo, mejorar la estabilidad a la luz, mejorar la apariencia, controlar la liberación y similares.

35 Como agente de recubrimiento, se usan polímeros tales como hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa 2910), etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares. Como agente de recubrimiento pelicular, se usan polímeros tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), etilcelulosa, dietilamino acetato de polivinil acetal, ftalato de acetato de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico (p.ej., copolímero de metacrilato de metilo-ácido metacrílico (Eudragit (nombre comercial) L100, S100, fabricado por Rohm), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Eudragit L100-55, L30D-55), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de metilo-metacrilato de metilo (Eudragit FS30D (nombre comercial), fabricado por Rohm), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55 (nombre comercial), HP-50 (nombre comercial), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMEC, fabricado por Freund Corporation), succinato de acetato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ftalato de acetato de polivinilo, laca y similares. Estos se pueden usar solos o se pueden usar dos o más clases de polímeros en combinación, o se pueden aplicar sucesivamente dos o más clases de polímeros.

45 El agente de recubrimiento y el agente de recubrimiento pelicular mencionados anteriormente pueden contener polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 6.000 (macrogol 6.000), polietilenglicol 8.000), Tween 80, óxido de titanio, óxido férrico (p.ej., óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo) y similares. Ejemplos específicos preferibles de agente de recubrimiento pelicular incluyen Opadry rojo (nombre comercial) (fabricado por Colorcon), y Opadry amarillo (nombre comercial) (fabricado por Colorcon).

Ejemplos específicos preferibles de la preparación sólida de la presente invención incluyen lo siguiente.

50 (1) Una preparación sólida que comprende un compuesto A, D-manitol, aluminometasilicato de magnesio e hidroxipropilcelulosa.

- (2) La preparación sólida del punto (1) mencionado anteriormente, que además comprende celulosa cristalina, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.
- (3) La preparación sólida del punto (1) mencionado anteriormente, que además comprende hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polisorbato 80 y estearato de magnesio.
- 5 (4) La preparación sólida del punto (2) o (3) mencionado anteriormente, que además comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de titanio y un colorante (óxido férrico rojo y/o óxido férrico amarillo).

Ejemplos de la forma de dosificación de la preparación sólida de la presente invención incluyen comprimido (p.ej., núcleo comprimido, comprimido con cubierta pelicular) y similares.

- 10 La preparación sólida de la presente invención se puede producir por un método convencional usado en el campo farmacéutico.

Por ejemplo, se mezclan el compuesto A o una sal del mismo, D-manitol, una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio, y un portador o aditivo opcional (p.ej., excipiente tal como celulosa cristalina o similar, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), la mezcla se granula usando una solución acuosa de un aglutinante (p.ej., hidroxipropilcelulosa) que contiene un portador o aditivo opcional (p.ej., un tensioactivo tal como polisorbato 80 y similares) y los gránulos se tamizan cuando se desee. Al polvo tamizado obtenido se añade un portador o aditivo opcional (p.ej., un disgregante tal como glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa y similares, lubricante tal como estearato de magnesio y similares), se mezcla, se moldean y se secan además cuando se desee, con lo que se produce la preparación sólida de la presente invención.

15 La mezcla y la granulación se pueden realizar usando, por ejemplo, un granulador-secador de lecho fluido y similares. El moldeo se puede realizar formando comprimidos usando, por ejemplo, una máquina de comprimir de un solo punzón.

20

Un comprimido con cubierta pelicular se puede producir por, por ejemplo, recubrimiento del núcleo comprimido obtenido por el método indicado anteriormente, por pulverización de una solución acuosa de un agente de recubrimiento pelicular (p.ej., una mezcla de una base de recubrimiento pelicular tal como hidroxipropilmetilcelulosa 2.910 y similares, un plastificante tal como polietilenglicol 6.000 y similares, y un colorante tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares) por una máquina de recubrimiento pelicular y similares.

25

La preparación sólida de la presente invención se produce preferiblemente por un método de granulación en lecho fluido. Una preparación sólida producida por un método de granulación en lecho fluido, particularmente un comprimido, muestra un efecto notable en la presente invención.

30

El peso de la preparación sólida de la presente invención es generalmente 150 – 500 mg, preferiblemente 150 – 350 mg.

La preparación sólida de la presente invención se puede reducir de tamaño por el uso de D-manitol producido por el método de producción de secado de rocío. Para ser preciso, cuando se usa el D-manitol producido por el método de producción de secado de rocío, el peso de una preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo en un alto contenido (p.ej., 40% o más) se puede establecer generalmente en no más de 500 mg, preferiblemente no más de 400 mg, más preferiblemente no más de 200 mg.

35

La preparación sólida de la presente invención tiene efectos superiores como un medicamento, y particularmente muestra una actividad inhibitoria superior frente al esteroide C_{17,20} líasa. Ya que la preparación sólida de la presente invención es baja en toxicidad y tiene menos efectos secundarios, es útil para mamíferos (p.ej., humano, bovino, caballo, cerdo, perro, gato, mono, ratón, rata, particularmente humano) como, por ejemplo, (i) un reductor de andrógeno o estrógeno, (ii) un agente para la profilaxis o tratamiento o varias enfermedades relacionadas con andrógeno o estrógeno, tales como (1) cáncer primario, metástasis o reaparición del tumor maligno (p.ej., cáncer de próstata, cáncer de pecho, cáncer de útero, cáncer de ovario etc.), (2) varios síntomas asociados con esos cánceres (p.ej., dolor, caquesis etc.), (3) hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de patrón masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma de útero, adenomiosis de útero, mastopatía, síndrome de ovario poliquístico y similares, o (III) un agente para el tratamiento o profilaxis del cáncer independiente de andrógenos (p.ej., cáncer de próstata independiente de andrógenos).

40

45

En la presente memoria descriptiva, un reductor de andrógenos o estrógenos supone un medicamento que tiene una acción para suprimir la producción de andrógenos y posterior producción de estrógenos (los estrógenos se sintetizan con andrógenos como sustrato).

50

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar por vía oral y con seguridad a mamíferos.

Aunque la dosis de la preparación sólida de la presente invención varía dependiendo de la forma de administración, la frecuencia de administración y similares, la preparación muestra eficacia en un amplio rango. Por ejemplo, la dosis diaria de la preparación sólida de la presente invención para un paciente adulto con un tumor sólido (p.ej., paciente con cáncer de próstata) es en general aproximadamente de 100 a aproximadamente 1.200 mg, preferiblemente aproximadamente de 300 a aproximadamente 1.000 mg, más preferiblemente aproximadamente de 400 a aproximadamente 800 mg, como una cantidad efectiva del compuesto A o una sal del mismo contenida en la preparación sólida de la presente invención. Cuando la preparación sólida se combina con otro agente anti cáncer, la dosis de la misma es en general más baja que las dosis anteriores. Sin embargo, la dosis de la preparación sólida que realmente se administra se determina de acuerdo con las diferentes formas de preparación, edad, peso corporal y sexo del paciente, nivel de enfermedad, vía de administración, plazo e intervalo de administración, y similares, y se puede modificar en cualquier momento en base al juicio del médico.

El plazo e intervalo de administración de la preparación sólida de la presente invención varía dependiendo de varias condiciones, y se puede modificar en cualquier momento en base al juicio del médico. Se puede emplear la administración dividida, administración consecutiva, administración intermitente, administración de dosis altas en periodos cortos, administración repetida y similares. Para administración oral, por ejemplo, la dosis diaria se administra deseablemente en una o varias porciones al día (especialmente dos o tres dosis por día). Además, la preparación sólida de la presente invención se puede administrar también como una preparación de liberación sostenida.

La presente invención se refiere también a un método de estabilización del compuesto A o una sal del mismo, que comprende la adición de una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio a una preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo. En el método de estabilización de la presente invención, la "preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo" puede contener ambos aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio.

La cantidad de la sal del metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio, que se usa para el método de estabilización de la presente invención está, por ejemplo, en un intervalo similar al contenido de la sal del metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato magnesio y silicato de calcio en la preparación sólida de la presente invención mencionada anteriormente.

Como sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio, que se usa para el método de estabilización de la presente invención, son preferibles el aluminometasilicato de magnesio (particularmente, aluminometasilicato de magnesio básico), y el silicato de calcio básico, y es más preferible el aluminometasilicato de magnesio básico.

En el método de estabilización de la presente invención, el contenido del compuesto A o una sal del mismo en la "preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo" está, por ejemplo, en un intervalo similar al contenido del compuesto A o una sal del mismo en la preparación sólida de la presente invención mencionada anteriormente. La "preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo" en el método de estabilización de la presente invención puede contener componentes similares a, por ejemplo, los componentes explicados para la preparación sólida de la presente invención mencionada anteriormente, y puede producirse de la misma manera.

El método de estabilización de la presente invención muestra efectos superiores en la preparación sólida producida por el método de granulación en lecho fluido, particularmente un comprimido.

El método de estabilización de la presente invención también incluye un método de estabilización del compuesto A o una sal del mismo, que comprende añadir

- (1) una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio y
- (2) D-manitol

a una preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo.

En el método de estabilización de la presente invención, la "preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo" puede contener aluminometasilicato de magnesio, silicato de calcio y D-manitol.

La cantidad de D-manitol que se usa en el método de estabilización de la presente invención está, por ejemplo, en un intervalo similar al contenido de D-manitol en la preparación sólida de la presente invención mencionada anteriormente.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos Comparativos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos de Ejemplos y Ejemplos Experimentales, que no deben interpretarse como limitativos.

- 5 En los siguientes Ejemplos Comparativos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos de Ejemplos y Ejemplos Experimentales, D-manitol (PEARLITOL 200SD (nombre comercial), fabricado por ROQUETTE), celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200 (nombre comercial), fabricado por NIPPON AEROSIL), estearato de magnesio, polisorbato 80 (POLYSORBATE 80 (nombre comercial), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-21 (nombre comercial), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hidroxipropil metilcelulosa 2.910 (TC-5 (nombre comercial), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), macrogol 6.000 (MACROGOL 6.000 (nombre comercial), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido de titanio (Óxido de titanio (nombre comercial), fabricado por Freund Corporation) usados son productos compatibles con la Décimo Quinta Edición de la Farmacopea Japonesa, crospovidona, silicato de calcio (Florite RE (nombre comercial), fabricado por Eisai Food & Chemical Co., Ltd.), y óxido férrico rojo (óxido de hierro rojo (nombre comercial), fabricado por LCW) usados son productos compatibles con Excipientes Farmacéuticos Japoneses 2003, y aluminometasilicato de magnesio (Neusilin FL2 (nombre comercial), fabricado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd) usado es un producto compatible con el Código Farmacéutico Japonés de la Farmacopea Japonesa 2002. Como agente de recubrimiento pelicular, se usó Opadry Red (nombre comercial) (fabricado por Colorcon) que es una premezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910, macrogol 6.000, óxido de titanio y óxido férrico rojo y, como un agente de recubrimiento pelicular, se usó Opadry Yellow (nombre comercial) (fabricado por Colorcon) que es una premezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910, macrogol 6.000, óxido de titanio y óxido férrico amarillo.

Ejemplo Comparativo 1

- 25 El compuesto A (267,4 g), D-manitol (9,4 g) y celulosa cristalina (21,4 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total de polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió con una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un núcleo comprimido (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 1

- 35 El compuesto A (267,4 g), D-manitol (85,6 g), celulosa cristalina (21,4 g), y aluminometasilicato de magnesio (12,8 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total de polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió con una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un núcleo comprimido (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo Comparativo 2

- 50 El compuesto A (267,4 g), D-manitol (94,1 g), celulosa cristalina (21,4 g), y ácido silícico anhidro ligero (4,3 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un núcleo comprimido (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un

recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 2

5 El compuesto A (267,4 g), D-manitol (85,6 g), celulosa cristalina (21,4 g), y silicato de calcio (12,8 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un núcleo comprimido (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 3

20 El compuesto A (267,4 g), D-manitol (94,1 g), celulosa cristalina (21,4 g), y aluminometasilicato de magnesio (4,3 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un núcleo comprimido (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 4

30 El compuesto A (267,4 g), D-manitol (77 g), celulosa cristalina (21,4 g), y aluminometasilicato de magnesio (21,4 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (209,4 g) de hidroxipropilcelulosa (12,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato sódico de almidón (10,8 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un núcleo comprimido (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo de Referencia 1

45 El compuesto A (802,1 g), D-manitol (295,2 g), y celulosa cristalina (64,2 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (641,7 g) de hidroxipropilcelulosa (38,5 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se aplicó a un molino mecánico (fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI Co., Ltd.) para dar un polvo tamizado.

Ejemplo de referencia 2

50 El compuesto A (802,1 g), D-manitol (256,7 g), celulosa cristalina (64,2 g) y aluminometasilicato de magnesio (38,5 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (641,7 g) de hidroxipropilcelulosa (38,5 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se aplicó a un molino mecánico (fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI Co., Ltd.) para dar un polvo tamizado.

Ejemplo comparativo 3

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de Referencia 1, glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

10 Ejemplo Comparativo 4

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de Referencia 1, croscarmelosa de sodio (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo Comparativo 5

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de Referencia 1, crospovidona (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 5

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de Referencia 2, glicolato sódico de almidón (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 6

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de Referencia 2, croscarmelosa de sodio (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 7

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de Referencia 2, crospovidona (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2.338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo Comparativo 6

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (109,2 g), e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (48,0 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido férrico rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910 (48,5 g) y macrogol 6.000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 100 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo Comparativo 7

El compuesto A (300 g), D-manitol (112,8 g), e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (48,0 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (240,0 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido férrico rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910 (48,5 g) y macrogol 6.000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 100 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 8

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (105,6 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (48,0 g) y aluminometasilicato de magnesio (3,6 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido férrico rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910 (48,5 g) y macrogol 6.000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 100 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo Comparativo 8

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (123,6 g), e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (33,6 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido férrico rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910 (48,5 g) y macrogol 6.000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 100 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 9

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (118,8 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (33,6 g) y aluminometasilicato de magnesio (4,8 g) se pusieron en un granulador-secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó y mezcló, y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz No. 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido férrico rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2.910 (48,5 g) y macrogol 6.000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente en una máquina de recubrimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), donde se obtuvieron comprimidos con cubierta pelicular que contienen 100 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 10

El polvo mixto obtenido en el Ejemplo 8 se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg y 480 mg por comprimido). Usando el agente de recubrimiento obtenido en el Ejemplo 8 y la máquina de recubrimiento pelicular, el agente de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente para aplicar un recubrimiento (13,08 mg por comprimido y 19,62 mg por comprimido), donde se obtuvieron los comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg o 300 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo 11

El polvo mixto obtenido en el Ejemplo 9 se comprimió en una máquina de compresión (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos comprimidos (320 mg y 480 mg por comprimido). Usando el agente de recubrimiento obtenido en el Ejemplo 9 y la máquina de recubrimiento pelicular, el agente de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos comprimidos mencionados anteriormente para aplicar un recubrimiento (13,08 mg por comprimido y 19,62 mg por comprimido), donde se obtuvieron los comprimidos con cubierta pelicular que contienen 200 mg o 300 mg de compuesto A por comprimido.

Ejemplo Experimental 1

Los comprimidos con cubierta pelicular que contienen aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo 1 y los comprimidos con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo Comparativo 1 fueron la medida para el peso del núcleo comprimido y del comprimido con cubierta pelicular, y se evaluó el valor mínimo y el valor máximo en estos, así como el coeficiente de variación. Además, la cantidad de compuesto A contenida en los comprimidos con cubierta pelicular se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia, y se calculó el contenido del compuesto A en el comprimido con cubierta pelicular (relación del peso (encontrado) de compuesto A en el comprimido con cubierta pelicular al peso cargado de compuesto A en el comprimido con cubierta pelicular), así como se evaluó el valor mínimo y el valor máximo de estos y el coeficiente de la variación. Como resultado, como se muestra en la Tabla 1, el Ejemplo 1 que contiene aluminometasilicato de magnesio mostró una marcada supresión de la variación del peso del núcleo comprimido y del comprimido con cubierta pelicular y una variación del contenido de compuesto A del comprimido con cubierta pelicular, en comparación con el Ejemplo Comparativo 1 que muestra una gran variación.

Similarmente, los comprimidos con cubierta pelicular que contienen silicato de calcio y producidos en el Ejemplo 2 fueron la medida para el peso del núcleo comprimido y el comprimido con cubierta pelicular, y se evaluó el valor mínimo y el valor máximo de estos, así como el coeficiente de la variación. Además, el contenido del compuesto A en los comprimidos con cubierta pelicular se midió por cromatografía líquida de alta eficacia, y se evaluó el valor mínimo y el valor máximo de éstos, así como el coeficiente de la variación. Como resultado, como se muestra en la Tabla 2, varias variaciones confirmadas en el Ejemplo Comparativo 1 se mejoraron en el Ejemplo 2.

En cada tabla, n muestra el número de comprimidos sometidos al ensayo.

Tabla 1

| | Ejemplo Comparativo 1 | Ejemplo 1 |
|--|-----------------------|---------------|
| promedio del valor del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 323,0 | 320,1 |
| valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 311,0 – 336,1 | 318,3 – 322,0 |
| coeficiente de variación (%) del peso del núcleo comprimido (n=20) | 3,2 | 0,4 |
| promedio del valor del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 333,6 | 333,4 |
| valor mínimo, y valor máximo del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 312,3 – 346,2 | 331,8 - 334,6 |
| coeficiente de variación (%) del peso del comprimido con cubierta pelicular (n=20) | 3,6 | 0,3 |
| promedio del valor del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 100,7 | 99,2 |
| valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 93,1 – 108,0 | 98,5 – 99,6 |
| coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 5,8 | 0,4 |

Tabla 2

| | Ejemplo 2 |
|--|---------------|
| promedio del valor del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 320,3 |
| valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 316,3 – 324,4 |
| coeficiente de variación (%) del peso del núcleo comprimido (n=20) | 0,8 |
| promedio del valor del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 332,3 |
| valor mínimo, y valor máximo del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 327,6 - 335,8 |
| coeficiente de variación (%) del peso del comprimido con cubierta pelicular (n=20) | 0,8 |
| promedio del valor del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 97,3 |
| valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 96,6 – 99,6 |
| coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 0,8 |

5 Ejemplo experimental 2

El comprimido con cubierta pelicular que contiene aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo 1 y el comprimido con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo Comparativo 1 se

5 almacenaron en un envase de vidrio abierto a 40 °C/75%RH durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de la forma deshidratada y sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, como se muestra en la Tabla 3, la producción de la forma deshidratada fue notable y las sustancias relacionadas totales también aumentaron en comparación con el Ejemplo 1. Por otro lado, el Ejemplo 1 que contiene aluminometasilicato de magnesio mostró una marcada supresión de la producción de la forma deshidratada y un aumento de las sustancias relacionadas totales.

10 Además, el comprimido con cubierta pelicular que contiene silicato de calcio y producido en el Ejemplo 2 y el comprimido con cubierta pelicular que contiene ácido silícico anhidro ligero y producido en el Ejemplo Comparativo 2 se almacenaron en un envase de vidrio abierto a 40 °C/75%RH durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de la forma deshidratada y de las sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, como se muestra en la Tabla 4, la producción de la forma deshidratada fue notable y las sustancias relacionadas totales aumentaron en comparación con el Ejemplo 2. Por otro lado, el Ejemplo 2 que contiene silicato de calcio no mostró un aumento notable de la forma deshidratada o aumento de las sustancias relacionadas totales.

15 Se confirmó que los Ejemplos 1 y 2 son estables incluso después de la conservación con el tiempo, en comparación con la inicial.

Tabla 3

| | Ejemplo Comparativo 1 | | Ejemplo 1 | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,10 | < 0,02 | < 0,02 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,41 | 0,57 | 0,41 | 0,43 |

Tabla 4

| | Ejemplo Comparativo 2 | | Ejemplo 2 | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | 0,04 | 0,26 | < 0,02 | 0,04 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,44 | 0,88 | 0,42 | 0,45 |

20
25 Ejemplo Experimental 3
Los comprimidos con cubierta pelicular que contienen aluminometasilicato de magnesio y producidos en los Ejemplos 3 y 4 (que contienen 1% y 5% de aluminometasilicato de magnesio con relación al peso del núcleo comprimido) se almacenaron en un envase de vidrio abierto a 40 °C/75%RH durante aproximadamente 3 meses. El contenido de la forma deshidratada y de las sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, como se muestra en la Tabla 5, el aumento de la forma deshidratada se suprimió más notablemente en el ejemplo 4 con alto contenido de aluminometasilicato de magnesio.

Tabla 5

| | Ejemplo 3 | | Ejemplo 3 | |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,04 | < 0,02 | 0,02 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,40 | 0,45 | 0,40 | 0,43 |

Ejemplo Experimental 4

5 Los comprimidos con cubierta pelicular producidos en el Ejemplo 5, Ejemplo 6 y Ejemplo 7, que contenían aluminometasilicato de magnesio y glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y crospovidona, respectivamente, como un disgregante, los comprimidos con cubierta pelicular producidos en el Ejemplo Comparativo 3, Ejemplo Comparativo 4 y Ejemplo Comparativo 5, que no contenían aluminometasilicato de magnesio pero contenían glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y crospovidona, respectivamente, como un disgregante, se almacenaron en un envase de vidrio abierto a 40 °C/75%RH durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de la forma deshidratada y de las sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, como se muestra en la Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8, la producción de la forma deshidratada fue notable y las sustancias relacionadas totales también aumentaron en el grupo de los Ejemplos Comparativos libres de aluminometasilicato de magnesio. Por otro lado, en los Ejemplos 5 – 7 que contienen aluminometasilicato de magnesio, la producción de la forma deshidratada y el incremento de las sustancias relacionadas totales se suprimió notablemente. Se confirmó que los Ejemplos 5 - 7 son estables incluso después de la conservación con el tiempo, en comparación con la inicial.

Tabla 6

| | Ejemplo Comparativo 3 | | Ejemplo 5 | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,12 | < 0,02 | 0,02 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,40 | 0,57 | 0,38 | 0,40 |

Tabla 7

| | Ejemplo Comparativo 4 | | Ejemplo 6 | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,18 | < 0,02 | 0,04 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,38 | 0,67 | 0,38 | 0,43 |

20

Tabla 8

| | Ejemplo Comparativo 5 | | Ejemplo 7 | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,10 | < 0,02 | 0,02 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,41 | 0,56 | 0,40 | 0,43 |

Ejemplo Experimental 5

5 Los comprimidos con cubierta pelicular que contienen aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo 8, los comprimidos con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo Comparativo 6, y los comprimidos con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y polisorbato 80 y producidos en el Ejemplo Comparativo 7 fueron la medida para el peso del núcleo comprimido y el comprimido con cubierta pelicular, y se evaluó el valor mínimo y el valor máximo de éstos, así como el coeficiente de la variación. Además, la cantidad de compuesto A contenida en los comprimidos con cubierta pelicular se midió por cromatografía líquida de alta eficacia, y se calculó el contenido del compuesto A en el comprimido con cubierta pelicular (relación del peso (encontrado) del compuesto A contenido en el comprimido con cubierta pelicular al peso cargado de compuesto A en el comprimido con cubierta pelicular), así como se evaluó el valor mínimo y el valor máximo de éstos y el coeficiente de la variación. Como resultado, como se muestra en la Tabla 9, el Ejemplo 8 que contiene aluminometasilicato de magnesio mostró una marcada supresión de la variación del peso del núcleo comprimido y del comprimido con cubierta pelicular y de la variación del contenido del compuesto A del comprimido con cubierta pelicular en comparación con el Ejemplo Comparativo 6 y el Ejemplo Comparativo 7 que muestran una gran variación.

20 Igualmente, los comprimidos con cubierta pelicular que contienen aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo 9 y los comprimidos con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo Comparativo 8 fueron la medida para el peso del núcleo comprimido y el comprimido con cubierta pelicular, y se evaluó el valor mínimo y el valor máximo de éstos, así como el coeficiente de la variación. Como resultado, como se muestra en la Tabla 10, varias variaciones confirmadas en el Ejemplo Comparativo 8 se mejoraron en el Ejemplo 9.

En cada Tabla, n muestra el número de comprimidos sometidos al ensayo.

25 Tabla 9

| | Ejemplo Comparativo 6 | Ejemplo Comparativo 7 | Ejemplo 8 |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------|
| promedio del valor del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 161,2 | 161,1 | 160,9 |
| valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 153,3 – 167,6 | 152,3 – 169,6 | 158,1 – 162,4 |
| coeficiente de variación (%) del peso del núcleo comprimido (n=20) | 3,1 | 3,9 | 1,0 |
| promedio del valor del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 167,7 | 168,9 | 166,1 |
| valor mínimo, y valor máximo del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 161,6 – 173,8 | 155,6 – 179,8 | 165,1 – 167,0 |
| coeficiente de variación (%) del peso del comprimido con cubierta pelicular (n=20) | 2,9 | 5,3 | 0,8 |
| promedio del valor del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular | 99,1 | 98,4 | 98,9 |

| | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|
| (n=10) | | | |
| valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 93,9 – 104,1 | 88,6 – 106,6 | 96,9 – 100,6 |
| coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 3,2 | 5,9 | 0,7 |

Tabla 10

| | Ejemplo Comparativo 8 | Ejemplo 9 |
|--|-----------------------|---------------|
| promedio del valor del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 160,4 | 159,7 |
| valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo comprimido (mg) (n=20) | 154,8 – 164,9 | 157,1 – 162,2 |
| coeficiente de variación (%) del peso del núcleo comprimido (n=20) | 2,9 | 1,1 |
| promedio del valor del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 166,7 | 165,9 |
| valor mínimo, y valor máximo del peso del comprimido con cubierta pelicular (mg) (n=20) | 160,3 – 171,2 | 164,3 – 167,1 |
| coeficiente de variación (%) del peso del comprimido con cubierta pelicular (n=20) | 2,8 | 0,9 |
| promedio del valor del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 99,4 | 98,3 |
| valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 94,9 – 105,1 | 97,1 – 99,9 |
| coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A (%) del comprimido con cubierta pelicular (n=10) | 3,3 | 0,6 |

Ejemplo Experimental 6

- 5 El comprimido con cubierta pelicular que contiene aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo 8, el comprimido con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo Comparativo 6, y el comprimido con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y polisorbato 80 y producido en el Ejemplo Comparativo 7 se almacenaron en un envase de vidrio abierto a 40 °C/75% RH durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de la forma deshidratada y de las sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, como se muestra en la Tabla 11, la producción de la forma deshidratada fue notable y las sustancias relacionadas totales aumentaron en el Ejemplo Comparativo 6 y el Ejemplo Comparativo 7. Por otro lado, el Ejemplo 8 que contiene aluminometasilicato de magnesio mostró una supresión notable de la producción de la forma deshidratada y un aumento de las sustancias relacionadas totales.
- 10
- 15 Además, el comprimido con cubierta pelicular que contiene aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo 9 y el comprimido con cubierta pelicular sin aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo Comparativo 8 se almacenaron en un envase de vidrio abierto a 40°C/75% RH durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de la forma deshidratada y de las sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alta eficacia y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, como se muestra en la Tabla 12, la producción de la forma deshidratada fue notable, las sustancias relacionadas totales también aumentaron en el
- 20 Ejemplo Comparativo 8. Por otro lado, el Ejemplo 9 que contiene aluminometasilicato de magnesio mostró una supresión notable de la producción de la forma deshidratada y un aumento de las sustancias relacionadas totales.

Se confirmó que los Ejemplos 8 y 9 son estables incluso después de la conservación con el tiempo, en comparación con la inicial.

Tabla 11

| | Ejemplo Comparativo 6 | | Ejemplo Comparativo 7 | | Ejemplo 8 | |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40°C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,09 | < 0,02 | 0,09 | < 0,02 | < 0,02 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,41 | 0,51 | 0,41 | 0,54 | 0,41 | 0,42 |

5 Tabla 12

| | Ejemplo Comparativo 8 | | Ejemplo 9 | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses | Inicial | 40 °C 75% RH 3 meses |
| forma deshidratada (%) | < 0,02 | 0,08 | < 0,02 | < 0,02 |
| sustancias relacionadas totales (%) | 0,41 | 0,51 | 0,40 | 0,42 |

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma en un alto contenido (p.ej., 40 % en peso o más) como ingrediente activo, que puede suprimir la variación en el peso de la preparación y en el contenido del ingrediente activo. De acuerdo con la presente invención, además, se puede proporcionar una preparación sólida donde el ingrediente activo está estabilizado, es decir, una preparación sólida donde se mejora la estabilidad de conservación de la preparación, y se suprime la producción o aumento de la forma deshidratada y de las sustancias relacionadas, que son compuestos de descomposición del ingrediente activo.

15

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida que comprende
 - (1) 50 -80 % en peso de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma,
 - 5 (2) D-manitol y
 - (3) la sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio.
2. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal del metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio.
3. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal del metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.
- 10 4. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el D-manitol se produce por un método de producción de secado de rocío.
5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además hidroxipropilcelulosa.
6. Un método de estabilización de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma, que comprende añadir (1) una sal de un metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio y (2) D-manitol a una preparación sólida que contiene 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una sal de la misma.
- 15 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la sal del metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.
- 20