

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 585**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2013** **PCT/JP2013/075157**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014** **WO14046129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2013** **E 13839200 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017** **EP 2898886**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración oral con elución y/o absorbencia mejoradas**

30 Prioridad:

19.09.2012 JP 2012205681

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

06.07.2017

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandnishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP

72 Inventor/es:

SUEFUJI, TAKASHI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 622 585 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para administración oral con elución y/o absorción mejoradas

5 Campo técnico**Referencia cruzada a la técnica relacionada**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa nº 2012-205681 presentada el 19 de septiembre de 2012, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, a una sal de la misma o a un solvato de la misma.

15 Técnica anterior

La biodisponibilidad, que es un índice que muestra el grado en el que un fármaco administrado alcanza y actúa en la sangre en la circulación general, es un parámetro clínicamente significativo estrechamente relacionado con la eficacia o toxicidad del fármaco. La predicción o el control de la eficacia o toxicidad farmacológica de fármacos con baja biodisponibilidad es difícil porque algunas veces no logran alcanzar la eficacia farmacológica prevista o tienen una gran variación dentro de un individuo o entre individuos. Por tanto, resulta importante obtener la biodisponibilidad apropiada en el desarrollo de productos farmacéuticos. Los fármacos administrados por vía oral se ven afectados por la eficacia de absorción gastrointestinal y el metabolismo en el hígado y el tracto gastrointestinal. En particular, para fármacos escasamente solubles, resulta importante mejorar la disolución del fármaco a partir de una preparación farmacéutica o mejorar la solubilidad del fármaco en agua para obtener una biodisponibilidad apropiada.

La 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida o una sal de la misma es un fármaco para prevenir y/o tratar enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades musculares degenerativas y similares, provocadas por un efecto inhibidor de prostaglandina D sintasa, particularmente, prostaglandina D sintasa hematopoyética (bibliografía de patentes 1). Sin embargo, ha habido un problema al garantizar una biodisponibilidad apropiada debido a la baja absorción y disolución del fármaco en el intervalo de pH neutro.

Para mejorar la disolución y absorción farmacológica, se conoce ampliamente un método por adición de un ácido orgánico. Las técnicas notificadas incluyen, por ejemplo, una técnica de combinar un compuesto de bencimidazol y un modificador del pH tal como fumarato de monosodio (bibliografía de patentes 2), una técnica de combinar un derivado de morfinano y un ácido orgánico tal como ácido fumárico (bibliografía de patentes 3) y similares.

Sin embargo, con respecto a 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, no ha habido ningún documento que notifique que la disolución y/o absorción se mejoran añadiendo un ácido orgánico específico como un aditivo ácido, como en la presente invención.

45 Lista de referencias**Bibliografía de patentes**

PTL 1: Documento WO2010/104024

PTL 2: Documento WO2008/123536

PTL 3: Documento WO2008/143240

55 Sumario de la invención**Problema técnico**

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para administración oral que comprenda 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, teniendo la composición farmacéutica disolución y/o absorción mejoradas.

Solución al problema

Los presentes inventores añadieron un tipo diferente de ácido orgánico a 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma, o un solvato de la misma para

evaluar su compatibilidad, disolución y absorción. Como resultado, encontraron que añadiendo un ácido orgánico específico tal como ácido adípico, ácido succínico o ácido fumárico como un aditivo ácido, puede obtenerse una composición farmacéutica para administración oral con excelente disolución y absorción sin afectar a la estabilidad de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida. De ese modo se logró la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende: 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma; y al menos un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona a pacientes y profesionales sanitarios una composición farmacéutica para administración oral que tiene excelente disolución y absorción ya que la estabilidad del principio farmacéutico activo no se ve afectada de manera adversa y la composición farmacéutica garantiza su estabilidad.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados del ensayo de disolución en el ejemplo 2.

La figura 2 muestra los resultados del ensayo de disolución en el ejemplo 3.

La figura 3 muestra los resultados del ensayo de absorción en el ejemplo 4.

La figura 4 muestra los resultados del ensayo de absorción en el ejemplo 5.

La figura 5 muestra los resultados del ensayo de absorción en el ejemplo 5.

Descripción de realizaciones

Tal como se usan a lo largo de toda esta divulgación, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen tanto el singular como el plural a menos que se indique de otro modo en el presente documento o quede claramente contradicho por el contexto.

El principio farmacéutico activo de la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención es 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida. La 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida puede ser una sal. Ejemplos de la sal del compuesto de la presente invención incluyen sales convencionalmente usadas en el campo de la química orgánica, tales como sales de adición de ácido.

Ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos y percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, formatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato y trifluoroacetatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; etc.

La 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida puede ser un solvato, preferiblemente hidrato, y más preferiblemente monohidrato.

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención incluye un aditivo ácido. El aditivo ácido es ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico o ácido L-glutámico. Estos aditivos ácidos pueden usarse de manera individual o en una combinación de dos o más.

La cantidad del aditivo ácido que va a mezclarse es de aproximadamente 0,25 a 5 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,8 a 1,5 partes en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 1 parte en peso por parte en peso del principio farmacéutico activo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida. Cuando se añaden dos o más aditivos ácidos, se considera que la cantidad total de los aditivos ácidos es la cantidad del aditivo ácido.

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención puede incluir diversos excipientes que se usan de manera general para preparaciones farmacéuticas siempre que el efecto de la presente invención no se vea afectado. Los excipientes para preparaciones farmacéuticas no están particularmente limitados siempre que sean excipientes usados de manera general. Los ejemplos de tales excipientes incluyen diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, aromatizantes, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, correctivos y similares.

Cuando un diluyente está contenido como excipiente, la cantidad del aditivo ácido que va a mezclarse es de aproximadamente 0,15 a 6 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 2 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 partes en peso por parte en peso del agente de dilución. Cuando se usan dos o más aditivos ácidos, se considera que la cantidad total de los aditivos ácidos es la cantidad del aditivo ácido.

Los ejemplos de los diluyentes incluyen lactosa, sacarosa, sucrosa, manitol, celulosa cristalina, almidón de maíz, dextrano y similares. Los ejemplos de los aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, poli(alcohol vinílico) y similares. Los ejemplos de los disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución y similares. Los ejemplos de los lubricantes incluyen aceite hidrogenado, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de sucrosa de ácidos grasos y ácido esteárico. Los ejemplos de los agentes de recubrimiento incluyen etilcelulosa, hipromelosa, éster de ácido ftálico de hipromelosa, macrogol, Opadry y similares. Ejemplos de agentes colorantes incluyen amarillo para alimentos nº 5, azul para alimentos nº 2, colorante lago para alimentos, óxido férrico, óxido férrico amarillo, óxido de titanio y similares. Ejemplos de aromatizantes incluyen diversas fragancias de naranja, limón y similares. Ejemplos de correctores incluyen 1-mentol, alcanfor, menta y similares. Estos pueden usarse de manera individual o en una combinación de dos o más.

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención puede formarse como productos granulados, productos moldeados por compresión (por ejemplo, comprimidos sin recubrir y comprimidos recubiertos con película), polvos y similares. La preparación farmacéutica para administración oral de la presente invención puede formarse como comprimidos, gránulos, polvos, gránulos finos y similares. Ejemplos de los comprimidos incluyen comprimidos masticables, trociscos, colirios, comprimidos que se disuelven o disgregan rápidamente en la cavidad bucal y pueden tomarse sin agua, y comprimidos efervescentes que se disuelven cuando se usan. Los ejemplos de los gránulos, polvos y gránulos finos incluyen jarabes secos que se disuelven cuando se usan, y productos en polvo o granulares que se disuelven rápidamente en la cavidad bucal y pueden tomarse sin agua.

La composición farmacéutica o preparación farmacéutica para administración oral de la presente invención puede producirse usando un método conocido para producir preparaciones farmacéuticas administradas por vía oral. Ejemplos del método incluyen un método de formación directa de comprimidos en el que se mezclan componentes, seguido por la formación de comprimidos y un método en el que se produce un producto granulado que contiene componentes, seguido por la formación de comprimidos. Ejemplos del método de granulación incluyen granulación en lecho fluidizado, granulación por agitación, granulación por rotación en lecho fluidizado, granulación por extrusión, granulación por pulverización, granulación por trituración y similares. Los comprimidos resultantes pueden recubrirse con película, por ejemplo, mediante pulverización de un líquido de recubrimiento sobre los comprimidos.

La composición de la presente invención se administra a mamíferos tales como humanos, monos, perros, gatos, conejos, ratones, ratas y cobayas, y preferiblemente a humanos.

La dosis diaria de la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención puede seleccionarse de manera adecuada según el estado, edad, peso corporal y sexo del paciente, el método de administración, o similares. La dosis diaria de la 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, que está contenida como un principio farmacéutico activo, para un adulto (peso corporal: 50 kg) es normalmente de aproximadamente 1 a 1.000 mg, y preferiblemente de 10 a 800 mg. La composición puede administrarse en una única dosis o en aproximadamente de dos a tres dosis divididas al día.

En una realización, el principio farmacéutico activo, compuesto 1, una sal del mismo o un solvato del mismo en la composición de la presente invención está estabilizado. La expresión “estabilizado” indica que la cantidad de descomposición del monohidrato de compuesto 1 obtenida cuando se deja que un polvo de principio farmacéutico activo, compuesto 1, y un aditivo ácido mezclados repose durante un periodo específico (por ejemplo, dos semanas) es menor que la cantidad obtenida cuando no se añade aditivo ácido.

En otra realización, la composición de la presente invención tiene disolución mejorada. La expresión “disolución mejorada” en el presente documento indica que la composición o preparación farmacéutica que contiene un aditivo ácido según la presente invención tiene una disolución equivalente o superior a la disolución de una composición o preparación farmacéutica que no contiene aditivo ácido. Un ejemplo es un caso en el que una diferencia en la disolución entre un principio farmacéutico activo en una preparación farmacéutica que contiene un aditivo ácido y un principio farmacéutico activo en una preparación farmacéutica que no contiene aditivo ácido es superior al 10%, en el que ambas preparaciones se obtienen 15 minutos tras un ensayo de disolución, que se realiza según el ensayo de disolución (específicamente, un método de paletas) descrita en la farmacopea japonesa, decimosexta edición.

Aún en otra realización, la composición de la presente invención puede alcanzar una absorción mejorada. La expresión “absorción mejorada” en el presente documento indica que la absorción en el organismo de la composición o preparación farmacéutica que contiene un aditivo ácido según la presente invención es equivalente o superior a la absorción de una composición o preparación farmacéutica que no contiene un aditivo ácido. Por ejemplo, el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC) obtenida tras la administración de la

composición o preparación farmacéutica de la presente invención es 1,5 o más veces mayor que la de una preparación farmacéutica que no contiene un aditivo ácido. Adicionalmente, la concentración máxima de fármaco (C_{máx}) del principio farmacéutico activo obtenida tras la administración de la composición o preparación farmacéutica de la presente invención es 1,5 o más veces mayor que la de una preparación farmacéutica que no contiene aditivo ácido.

A continuación se muestran las realizaciones, incluyendo realizaciones preferibles, de la presente invención.

1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma, como un principio farmacéutico activo; y al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico.

2. La composición farmacéutica para administración oral según el punto 1, en la que el aditivo ácido está contenido en una cantidad de 0,25 a 5 partes en peso por parte en peso de la 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida.

3. La composición farmacéutica para administración oral según el punto 1, en la que el aditivo ácido está contenido en una cantidad de 0,5 a 2 partes en peso por parte en peso de la 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida.

4. La composición farmacéutica para administración oral según el punto 1, en la que la composición comprende además un diluyente, y el aditivo ácido está contenido en una cantidad de 0,15 a 6 partes en peso por parte en peso del diluyente.

5. La composición farmacéutica para administración oral según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que el aditivo ácido es ácido fumárico.

6. La composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que una diferencia en la velocidad de disolución entre un principio farmacéutico activo de una preparación farmacéutica que contiene un aditivo ácido y un principio farmacéutico activo de una preparación farmacéutica que no contiene aditivo ácido es superior al 10%, obteniéndose las preparaciones farmacéuticas 15 minutos tras un ensayo de disolución según un método de ensayo de disolución descrito en la farmacopea japonesa, decimosexta edición.

7. La composición farmacéutica para administración oral según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que el AUC y C_{máx} del principio farmacéutico activo obtenidas tras la administración oral de la composición farmacéutica son 1,5 o más veces mayores que el AUC y C_{máx} de la composición farmacéutica que no contiene aditivo ácido.

8. Un método para estabilizar 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica, comprendiendo el método añadir al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico a la composición farmacéutica.

9. Un método para mejorar la disolución de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica, comprendiendo el método añadir al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico a la composición farmacéutica.

10. Un método para mejorar la absorción de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica, comprendiendo el método añadir al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico a la composición farmacéutica.

11. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico para estabilizar 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica.

12. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico para mejorar la disolución de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica.

13. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico para mejorar la absorción de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma

contenida en una composición farmacéutica.

14. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico para producir una composición farmacéutica para administración oral que comprende 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle con referencia a los ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

En los ejemplos 2 a 5, pueden usarse los siguientes materiales: un diluyente seleccionado de lactosa, sacarosa, sucrosa, manitol, celulosa cristalina, almidón de maíz y dextrano; un aglutinante seleccionado de hidroxipropilcelulosa, hipromelosa y poli(alcohol vinílico); un disgregante seleccionado de croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución; un lubricante seleccionado de aceite hidrogenado, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sucrosa y ácido esteárico; un agente de recubrimiento seleccionado de etilcelulosa, hipromelosa, éster de ácido ftálico de hipromelosa, macrogol y Opadry; y un agente colorante seleccionado de amarillo para alimentos nº 5, azul para alimentos nº 2, colorante lago para alimentos, óxido férrico, óxido férrico amarillo y óxido de titanio. Ningún diluyente, aglutinante, disgregante, lubricante, agente de recubrimiento o agente colorante afectará sustancialmente a la evaluación de la disolución o absorción de las preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo 1

Ensayo de compatibilidad

Se pesaron respectivamente monohidrato 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (compuesto 1) y ácidos orgánicos en una cantidad de 0,5 g. Se mezcló monohidrato de compuesto 1 con cada ácido orgánico en un mortero para producir polvos mezclados individuales. Posteriormente, se pesó monohidrato de compuesto 1 solo en una cantidad de 0,5 g para producir un polvo de monohidrato de compuesto 1 según el mismo método que en la producción de los polvos mezclados con ácido orgánico.

Se pesó cada polvo mezclado con ácido orgánico y cada polvo de monohidrato de compuesto 1 en cantidades de 0,04 g y 0,02 g, respectivamente, en botellas de vidrio selladas y abiertas. Se dejaron reposar estas botellas a 60°C y una humedad relativa del 60% durante dos semanas, y después se examinó la producción de una sustancia relacionada con monohidrato de compuesto 1 mediante HPLC para evaluar la estabilidad. En la evaluación se usó un cromatógrafo de líquidos de alta velocidad (Shimadzu Corporation). La tabla 2 muestra los resultados.

Condiciones del ensayo

Detector: espectrofotómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 260 nm)

Columna: Se colocó gel de sílice fenilado para cromatografía de líquidos (3,5 µm) (XBridge Phenyl, Japan Waters, Inc.) en un tubo inoxidable con un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud de 10 cm.

Temperatura de columna: Temperatura constante de aproximadamente 40°C

Fase móvil

Fase móvil A: Disolución de tampón de fosfato (pH 7)

Fase móvil B: Acetonitrilo

Transferencia de fase móvil: El gradiente de concentración se regula cambiando la razón de mezclado de las fases móviles A y B tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Razón de mezclado de fases A y B

Tiempo tras la inyección (min)	Fase A (%)	Fase B (%)
0-2	90->80	10->20
2-15	80->75	20->25
15-20	75->30	25->70
20-22	30	70

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

Cuando se añadió ácido cítrico anhidro, ácido L-tartárico, ácido DL-tartárico o ácido DL-málico como un aditivo ácido, la cantidad de una sustancia relacionada aumentó significativamente en condiciones abiertas, condiciones selladas o ambas. En cambio, cuando se añadió un ácido orgánico seleccionado de ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico, la cantidad de una sustancia relacionada fue la misma que el valor inicial tanto en condiciones abiertas como en condiciones selladas, que no afectaron a la estabilidad del compuesto 1 (tabla 2).

Tabla 2

	Selladas Sustancias relacionadas (% en peso)	Abiertas Sustancias relacionadas (% en peso)	Valor inicial Sustancias relacionadas (% en peso)
Monohidrato de compuesto 1	0,44	0,47	0,46
+ ácido adípico	0,20	0,17	0,23
+ ácido succínico	0,21	0,26	0,20
+ ácido fumárico	0,26	0,25	0,25
+ ácido L-aspartico	0,19	0,18	0,21
+ ácido L-glutámico	0,20	0,17	0,20
+ ácido cítrico anhidro	2,03	43,31	0,50
+ ácido L-tartárico	0,69	45,62	0,38
+ ácido DL-tartárico	0,73	35,39	0,76
+ ácido DL-málico	29,60	60,90	0,37

Ejemplo 2: Evaluación de la disolución de la preparación farmacéutica que contiene ácido orgánico

Se produjeron comprimidos del ejemplo de formulación 1, ejemplo de formulación 2, y ejemplo comparativo 1. La tabla 3 muestra la formulación de cada comprimido.

Ejemplo de formulación 1

Se colocaron monohidrato de compuesto 1 (1 g) y ácido fumárico (1 g) como aditivo ácido en un triturador de comprimidos (Konishi Seisakusyo Co., Ltd.) y se molieron para obtener un producto molido que contiene ácido fumárico. Se introdujeron el producto molido que contiene ácido fumárico (1,50 g), un diluyente (4,17 g), un disgregante (0,30 g) y un lubricante (0,030 g) y se mezclaron en una botella de vidrio, y después se comprimió la mezcla usando una máquina de formación de comprimidos para obtener comprimidos que pesaban cada uno 200 mg.

Ejemplo de formulación 2

Se añadió ácido succínico (1 g) como un aditivo ácido en lugar del ácido fumárico (1 g) del ejemplo de formulación 1, seguido por molienda para obtener un producto molido que contenía ácido succínico. Se obtuvieron comprimidos que pesaban cada uno 200 mg de la misma manera que en el ejemplo de formulación 1.

Ejemplo comparativo 1

Como un control, se obtuvieron comprimidos de la misma manera que en los ejemplos de formulación 1 y 2 excepto porque no se añadió ningún aditivo ácido.

Ensayo de disolución

Con respecto a los ejemplos de formulación 1 y 2, y el ejemplo comparativo 1, el ensayo de disolución se realizó a 50 rpm usando 900 ml de disolución de ensayo de disolución 2 (37°C) como disolución de ensayo según el método de paletas de los métodos de ensayo de disolución descritos en la farmacopea japonesa, decimosexta edición. Como equipos de medida se usaron un dispositivo de ensayo de disolución (Toyama Sangyo Co., Ltd.) y un monitor de disolución (Otsuka Electronics Co., Ltd.).

Los resultados se muestran en la figura 1 (n=3, velocidad de disolución promedio $\pm$ DE). En el ejemplo comparativo 1, que no contenía aditivo ácido, la velocidad de disolución obtenida 15 minutos después fue del 65%, mientras que en el ejemplo de formulación 1, que contenía ácido fumárico, y el ejemplo de formulación 2, que contenía ácido succínico, las velocidades de disolución obtenidas 15 minutos después fueron del 93% y el 76%, respectivamente. Esto confirmó que los aditivos ácidos de la presente invención tenían un efecto de mejora de la disolución.

Tabla 3

	Ejemplo de formulación 1 (mg/comprimido)	Ejemplo de formulación 2 (mg/comprimido)	Ejemplo comparativo 1 (mg/comprimido)
Monohidrato de compuesto 1	25	25	25
Ácido fumárico	25	-	-
Ácido succínico	-	25	-
Diluyente	139	139	139
Disgregante	10	10	10
Lubricante	1	1	1
Total	200	200	175

Ejemplo 3: Evaluación de la disolución de la preparación farmacéutica que contiene ácido fumárico

Se produjeron comprimidos de los ejemplos de formulación 3, 4, 5 y 6, y el ejemplo comparativo 2. La tabla 4 muestra la formulación de cada comprimido.

Ejemplo de formulación 3

Se colocaron monohidrato de compuesto 1, ácido fumárico y un diluyente en un granulador de lecho fluidizado (Powrex Corp.) y se granuló la mezcla con pulverización de una disolución de aglutinante para obtener un producto granulado. Se añadieron un disgregante y un lubricante al producto granulado resultante y se mezclaron, y después se comprimió la mezcla usando una máquina de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusyo Ltd.) para obtener comprimidos que pesaban cada uno 282 mg. Se pulverizó un líquido de recubrimiento con película que comprendía un agente de recubrimiento, agente colorante y agua purificada (aproximadamente el 92% con respecto a la disolución de recubrimiento) sobre los comprimidos resultantes usando un dispositivo de recubrimiento (Powrex Corp.) para obtener comprimidos recubiertos con película que pesaban cada uno 296 mg. En el ejemplo de formulación 3, la cantidad de ácido fumárico era de aproximadamente 0,25 partes en peso por parte en peso del monohidrato de compuesto 1.

Ejemplo de formulación 4

Se obtuvieron comprimidos recubiertos con película de la misma manera que en el ejemplo de formulación 3 excepto porque se cambió la cantidad de ácido fumárico a aproximadamente 0,5 por parte en peso del monohidrato de compuesto 1, y se cambió la razón de mezclado del ácido fumárico y el diluyente.

Ejemplo de formulación 5

Se obtuvieron comprimidos recubiertos con película que pesaban cada uno 296 mg de la misma manera que en el ejemplo de formulación 3 excepto porque se cambió la cantidad de ácido fumárico a aproximadamente 0,8 por parte en peso del monohidrato de compuesto 1, y se cambió la razón de mezclado del ácido fumárico y el diluyente.

Ejemplo de formulación 6

Se obtuvieron comprimidos recubiertos con película que pesaban cada uno 296 mg de la misma manera que en el ejemplo de formulación 3 excepto porque se cambió la cantidad de ácido fumárico a aproximadamente 1,0 por parte en peso del monohidrato de compuesto 1, y se cambió la razón de mezclado del ácido fumárico y el diluyente.

Ejemplo comparativo 2

Como un control, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película que pesaban cada uno 296 mg de la misma manera que en el ejemplo de formulación 3 excepto porque no se añadió ácido fumárico y porque se cambió la razón de mezclado del diluyente.

Ensayo de disolución

Con respecto a los ejemplos de formulación 3, 4, 5 y 6, y el ejemplo comparativo 2, el ensayo de disolución se realizó a 50 rpm usando 900 ml de disolución de ensayo de disolución 2 (37°C) como una disolución de ensayo según el método de paletas de los métodos de ensayo de disolución descritos en la farmacopea japonesa, decimosexta edición. En la evaluación se usó un cromatógrafo de líquidos de alta velocidad (Shimadzu Corporation). Los resultados se muestran en la figura 2 (n=3, velocidad de disolución promedio $\pm$ DE). Los ejemplos de formulación 3, 4, 5 y 6, que contenían ácido fumárico, mostraron una mejora en la disolución en comparación con el ejemplo comparativo 2, que no contenía ácido fumárico.

Tabla 4

	Ejemplo de formulación 3 (mg/comprimido)	Ejemplo de formulación 4 (mg/comprimido)	Ejemplo de formulación 5 (mg/comprimido)	Ejemplo de formulación 6 (mg/comprimido)	Ejemplo comparativo 2 (mg/comprimido)
Monohidrato de compuesto 1	104	104	104	104	104
Ácido fumárico	25	50	80	100	0
Diluyente	125	100	70	50	150
Aglutinante	10	10	10	10	10
Disgregante	15	15	15	15	15
Lubricante	3	3	3	3	3
Agente de recubrimiento	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6
Agente colorante	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54
Total	296	296	296	296	296

Ejemplo 4: Evaluación de la absorción de la preparación farmacéutica que contiene ácido fumárico

5 Se produjeron comprimidos del ejemplo de formulación 7 y el ejemplo comparativo 3. La tabla 6 muestra la formulación de cada comprimido.

Ejemplo de formulación 7

10 Se colocaron monohidrato de compuesto 1 (2,40 g), ácido fumárico (2,40 g) y un diluyente (1,2 g) en un mortero. Se añadió una disolución de aglutinante (1,28 g) a los mismos y se granuló la mezcla para obtener un producto granulado. Se tamizó el producto granulado y después se dejó reposar y se secó a 60°C durante una hora para obtener un producto granulado seco. Se añadieron un disgregante (0,26 g) y un lubricante (0,02 g) al producto granulado seco resultante (5,08 g) y se mezclaron. Después se comprimó la mezcla usando una máquina de formación de comprimidos (Shimadzu Corporation) para obtener comprimidos que pesaban cada uno 268 mg.

Ejemplo comparativo 3

20 Como control, se obtuvieron comprimidos que pesaban cada uno 268 mg de la misma manera que en el ejemplo de formulación 7 excepto porque el producto granulado se obtuvo sin añadir ácido fumárico y aumentando la cantidad del diluyente hasta 3,60 g.

Condiciones del experimento de absorción

25 Animales usados: Perros Beagle (Kitayama Labes, machos, n=6)

Condiciones de alimentación: Ayunas desde el día anterior durante 20 horas.

30 Dosis: 100 mg/cuerpo

Muestra que va a administrarse: Ejemplo de formulación 7 y ejemplo comparativo 3, un comprimido por cada ejemplo

35 Método de administración: Administrado junto con 50 ml de agua.

Tratamiento previo: Se administraron una inyección intravenosa de sulfato de atropina (10 µg/0,1 ml/kg) y una inyección intravenosa de omeprazol (1 mg/0,25 ml/kg) por vía intravenosa 30 minutos antes de la administración de muestra. Se administró otra inyección intravenosa de omeprazol (1 mg/0,25 ml/kg) por vía intravenosa 30 minutos tras la administración de muestra.

Método para medir la absorción

45 Se centrifugó sangre extraída de cada perro (12.000 rpm, 5°C, tres minutos), y se extrajo el plasma resultante (25 µl) en un microtubo de polipropileno, seguido por la adición de agua purificada (25 µl). Se añadieron acetonitrilo (100 µl) y una disolución de patrón interno (50 µl) y se mezclaron en una mezcladora de vórtex. Tras la separación por centrifugación (15.000 x g, 5°C, dos minutos), se extrajo un sobrenadante (60 µl) en un tubo inyector de muestra automático de polipropileno y se añadió agua purificada (120 µl) al mismo y se mezcló usando una mezcladora de vórtex. Se cuantificó la muestra resultante para la medición usando un cromatógrafo de líquidos de alta velocidad/espectrómetro de masas (Japan Waters, Inc.).

Dispositivo: Cromatógrafo de líquidos de alta velocidad/espectrómetro de masas (Japan Waters, Inc.)

Condiciones de medición por cromatografía de líquidos

5 Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μ m, diámetro interno: 2,1 mm, longitud: 50 mm)

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil

10

Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mmol/l

Fase móvil B: Acetonitrilo

15 Transferencia de fase móvil: El gradiente de concentración se regula cambiando la razón de mezclado de fases móviles A y B tal como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Razón de mezclado de fases A y B

Tiempo tras la inyección (min)	Fase A (%)	Fase B (%)
0,00-2,10	80->50	20->50
2,10-2,40	50	50
2,40-2,41	50->80	50->20
2,41-3,50	80	20

20

Velocidad de flujo: 0,3 ml/min

Condiciones de medición por EM/EM

25 Fuente de ionización: Modo positivo de ionización por electropulverización (ESI)

Modo de exploración: MRM

30 Los resultados se muestran en la figura 3 (n=6, concentración en plasma promedio + DE). El AUC (17.783 $\pm$ 3.813) y C_{máx} (5.067 $\pm$ 1.334) del ejemplo de formulación 7, que contenía ácido fumárico, fueron respectivamente 5 veces y 6 veces mayores que el AUC (3.518 $\pm$ 2.932) y C_{máx} (842 $\pm$ 850) del ejemplo comparativo 3, que no contenía ácido fumárico. El ejemplo de formulación 7, que contenía ácido fumárico, mostró una mejora en la absorción en comparación con el ejemplo comparativo 3, que no contenía ácido fumárico. Esto confirmó que el ácido fumárico mejoró la absorción.

35

Tabla 6

	Ejemplo de formulación 7 (mg/comprimido)	Ejemplo comparativo 3 (mg/comprimido)
Monohidrato de compuesto 1	100	100
Ácido fumárico	100	-
Diluyente	50	150
Aglutinante	4	4
Disgregante	13	13
Lubricante	1	1
Total	268	268

40 Ejemplo 5: Evaluación de la absorción de la preparación farmacéutica que tiene una concentración en ácido fumárico diferente

Se produjeron comprimidos de los ejemplos de formulación 8 y 9. La tabla 8 muestra la formulación de cada comprimido.

45 Ejemplo de formulación 8

Se colocaron monohidrato de compuesto 1 (42,5 g), ácido fumárico (40,9 g) y un diluyente (204,4 g) en un granulador de lecho fluidizado (Freund Corp.), y se granuló la mezcla con pulverización de una disolución de aglutinante (123,0 g) para obtener un producto granulado. Se añadieron un disgregante (13,6 g) y un lubricante (1,7 g) al producto granulado resultante y se mezclaron, y después se comprimió la mezcla usando una máquina de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusyo Ltd.) para obtener comprimidos que pesaban cada uno 77,9 mg. Se

50

pulverizó un líquido de recubrimiento de película que comprendía un agente de recubrimiento (27,0 g), un agente colorante (3,0 g) y agua purificada (270,0 g) sobre los comprimidos resultantes usando un dispositivo de recubrimiento (Powrex Corp.) para obtener comprimidos recubiertos con película.

5 Ejemplo de formulación 9

Se añadió una disolución de aglutinante (108,1 g) a la mezcla de monohidrato de compuesto 1 (37,4 g), ácido fumárico (71,9 g) y un diluyente (179,9 g), y se granuló la mezcla resultante para obtener un producto granulado. Se añadieron un disgregante (12,0 g) y un lubricante (1,5 g) al producto granulado resultante (250,2 g) y se comprimió la mezcla usando una máquina de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusyo Ltd.) para obtener comprimidos que pesaban cada uno 87,9 mg. Se pulverizó un líquido de recubrimiento de película que comprendía un agente de recubrimiento (45,0 g), un agente colorante (5,0 g) y agua purificada (450,0 g) sobre los comprimidos resultantes usando un dispositivo de recubrimiento (Powrex Corp.) para obtener comprimidos recubiertos con película.

15 Condiciones del experimento de absorción

Animales usados: Perros Beagle (Kitayama Labes, machos, n=3 ó 6)

Condiciones de alimentación: Ayunas desde el día anterior durante 20 horas.

Dosis: 10 mg/cuerpo o 100 mg/cuerpo

Muestra que va a administrarse: Ejemplo de formulación 8 ó 9, o ejemplo de formulación 4, 5 ó 6, o ejemplo comparativo 3, un comprimido por cada ejemplo

Método de administración: Administrado junto con 50 ml de agua

Tratamiento previo: Se administraron una inyección intravenosa de sulfato de atropina (10 µg/0,1 ml/kg) y una inyección intravenosa de omeprazol (1 mg/0,25 ml/kg) por vía intravenosa 30 minutos antes de la administración de muestra. Se administró otra inyección intravenosa de omeprazol (1 mg/0,25 ml/kg) por vía intravenosa 30 minutos tras la administración de muestra.

Método para medir la absorción

Se centrifugó sangre extraída de cada perro (12.000 rpm, 5°C, tres minutos), y se extrajo el plasma resultante (25 µl) en un microtubo de polipropileno, seguido por la adición de agua purificada (25 µl). Se añadieron acetonitrilo (100 µl) y una disolución de patrón interno (50 µl) y se mezclaron en una mezcladora de vórtex. Tras la separación por centrifugación (15.000 x g, 5°C, dos minutos), se extrajo un sobrenadante (60 µl) en un tubo inyector de muestra automático de polipropileno y se añadió agua purificada (120 µl) al mismo y se mezcló usando una mezcladora de vórtex. Se cuantificó la muestra resultante para la medición usando un cromatógrafo de líquidos de alta velocidad/espectrómetro de masas (Japan Waters, Inc.).

Dispositivo: Cromatógrafo de líquidos de alta velocidad/espectrómetro de masas (Japan Waters, Inc.)

Condiciones de medición por cromatografía de líquidos

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 µm, diámetro interno: 2,1 mm, longitud: 50 mm)

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil

Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mmol/l

Fase móvil B: Acetonitrilo

Transferencia de fase móvil: El gradiente de concentración se regula cambiando la razón de mezclado de fases móviles A y B tal como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7: Razón de mezclado de fases A y B

Tiempo tras la inyección (min)	Fase A (%)	Fase B (%)
0,00-2,25	80->50	20->50
2,25-3,00	50	50
3,00-3,01	50->80	50->20

3,01-4,50	80	20
-----------	----	----

Velocidad de flujo: 0,3 ml/min

Condiciones de medición por EM/EM

5

Fuente de ionización: Modo positivo de ionización por electropulverización (ESI)

Modo de exploración: MRM

- 10 Los resultados se muestran en la figura 4 (n=6, concentración en plasma promedio + DE) y la figura 5 (n=3, concentración en plasma promedio + DE). La figura 4 muestra que el ejemplo de formulación 8, que contenía 1 parte en peso de ácido fumárico con respecto al compuesto 1, y el ejemplo de formulación 9, que contenía dos partes en peso de ácido fumárico con respecto al compuesto 1, tenían suficiente absorción. Los resultados de la figura 5 también indican que el AUC (7.890±1.513, 15.033±1.250, 20.324±2.856) y C_{máx} (2.073±922, 4.230±540, 5.023±1.258) de los ejemplos de formulación 4, 5 y 6 eran ambas 1,5 o más veces mayores que el AUC (3.518±2.932) y C_{máx} (842±850) del ejemplo comparativo 3. Los ejemplos de formulación 4, 5 y 6, que contenían ácido fumárico, mostraron una absorción más excelente que la del ejemplo comparativo 3.
- 15

Tabla 8

20

	Ejemplo de formulación 8 (mg/comprimido)	Ejemplo de formulación 9 (mg/comprimido)
Monohidrato de compuesto 1	10,4	10,4
Ácido fumárico	10	20
Diluyente	50	50
Aglutinante	3	3
Disgregante	4	4
Lubricante	0,5	0,5
Agente de recubrimiento	3,5	3,95
Agente colorante	0,4	0,45
Total	81,8	92,3

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende:
 5 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma, como un principio farmacéutico activo; y
 al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico.
 10
2. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 1, en la que el aditivo ácido está contenido en una cantidad de 0,25 a 5 partes en peso por parte en peso de la 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida.
- 15 3. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 1, en la que el aditivo ácido está contenido en una cantidad de 0,5 a 2 partes en peso por parte en peso de la 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida.
- 20 4. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además un agente de dilución, y el aditivo ácido está contenido en una cantidad de 0,15 a 6 partes en peso por parte en peso del diluyente.
- 25 5. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aditivo ácido es ácido fumárico.
- 30 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que una diferencia en la velocidad de disolución entre un principio farmacéutico activo de una preparación farmacéutica que contiene un aditivo ácido y un principio farmacéutico activo de una preparación farmacéutica que no contiene aditivo ácido es superior al 10%, obteniéndose las preparaciones farmacéuticas 15 minutos tras un ensayo de disolución según un método de ensayo de disolución descrito en la farmacopea japonesa, decimosexta edición.
- 35 7. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el AUC y C_{máx} del principio farmacéutico activo obtenidas tras la administración oral de la composición farmacéutica son 1,5 o más veces mayores que el AUC y C_{máx} de la composición farmacéutica que no contiene aditivo ácido.
- 40 8. Un método para estabilizar 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica, comprendiendo el método
 añadir al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico a la composición farmacéutica.
- 45 9. Un método para mejorar la disolución de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica, comprendiendo el método
 50 añadir al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico a la composición farmacéutica.
- 55 10. Un método para mejorar la absorción de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica, comprendiendo el método
 añadir al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico a la composición farmacéutica.
- 60 11. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico para estabilizar 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica.
- 65 12. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspartico y ácido L-glutámico para mejorar la disolución de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un

solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica.

- 5 13. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico para mejorar la absorción de 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma contenida en una composición farmacéutica.
- 10 14. Uso de al menos un aditivo ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico para producir una composición farmacéutica para administración oral que comprende 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, una sal de la misma o un solvato de la misma.

Fig. 1

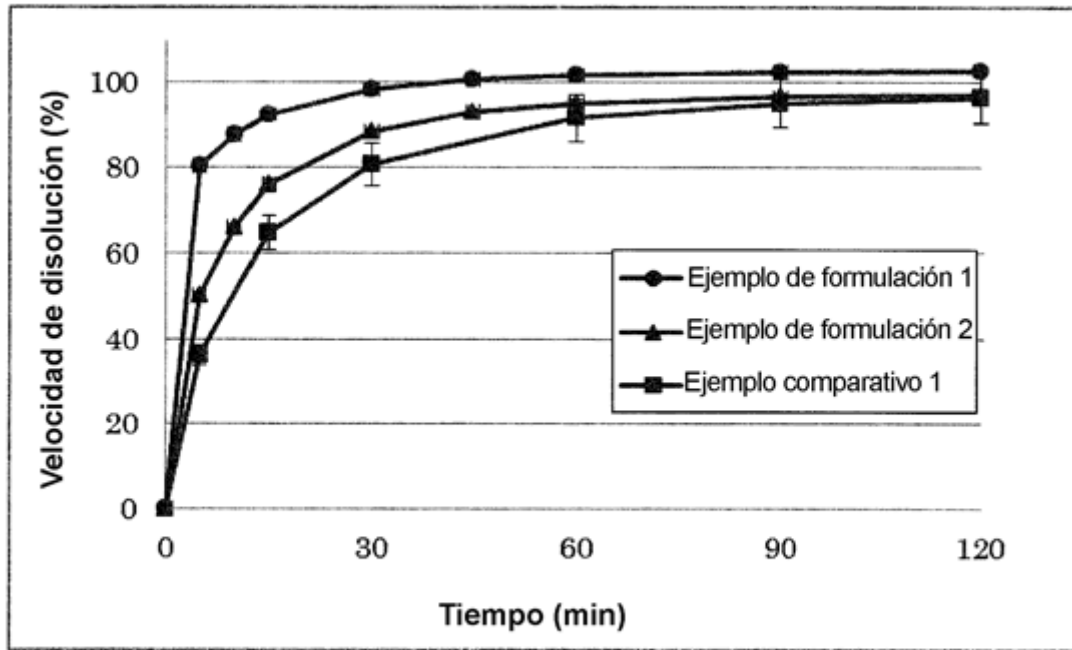


Fig. 2

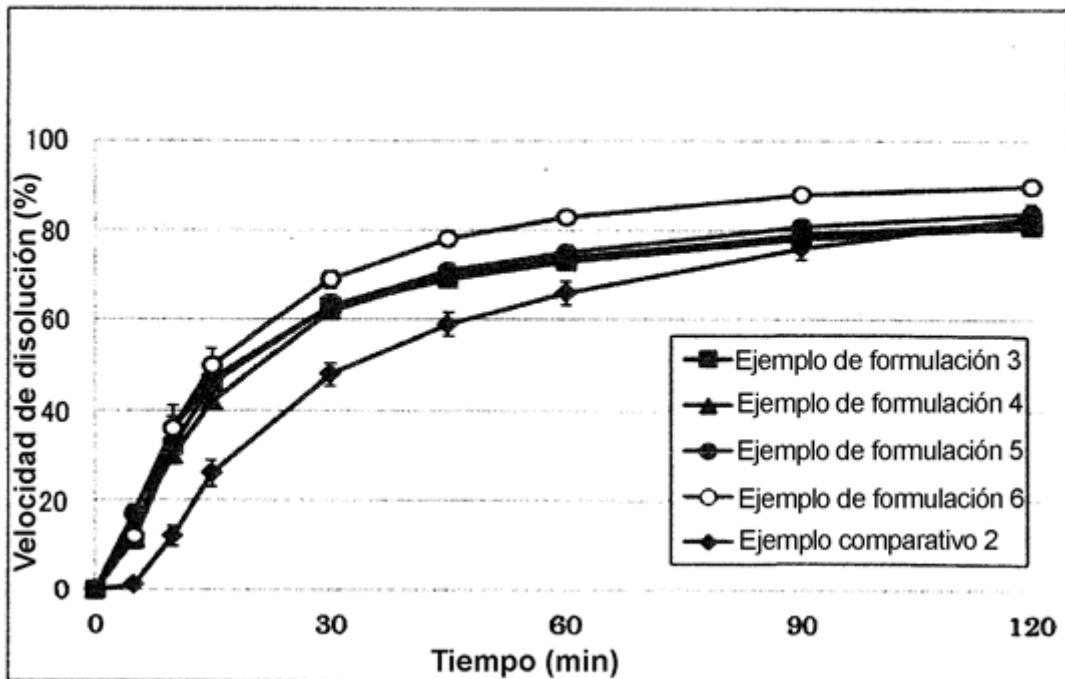


Fig. 3

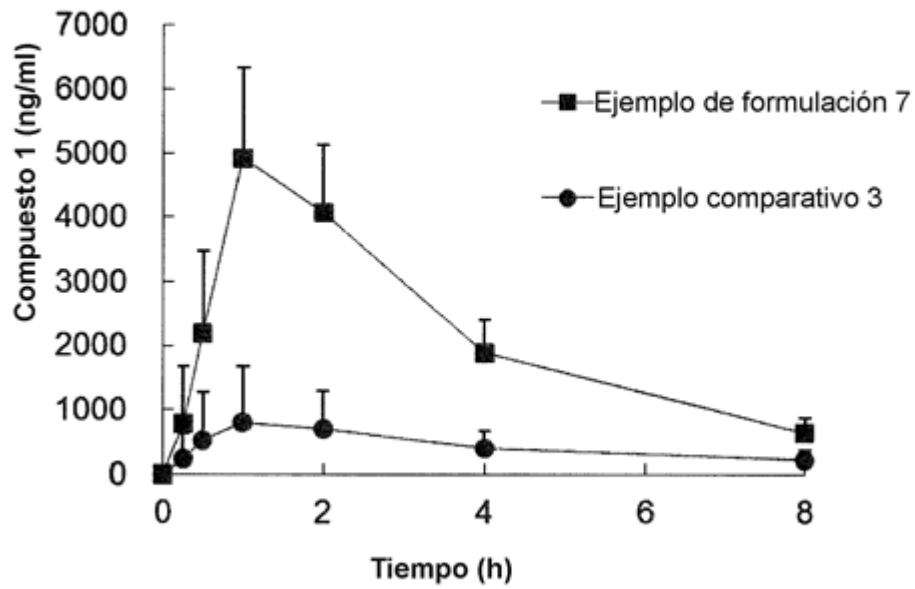


Fig. 4

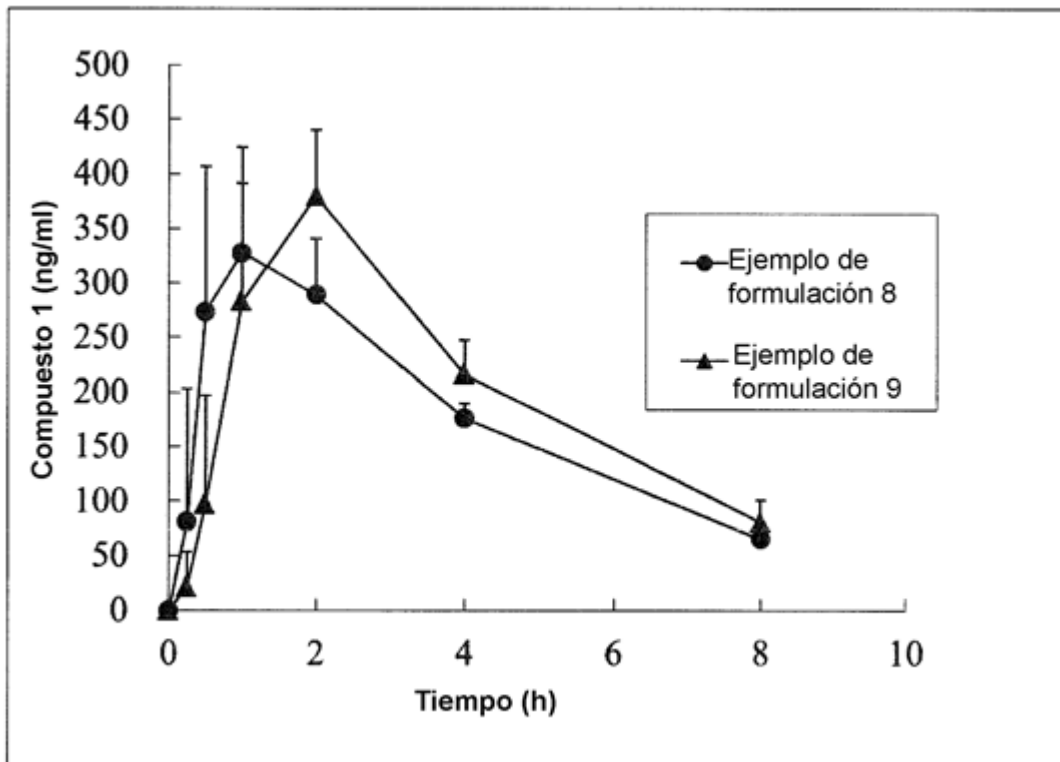


Fig. 5

