

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 803**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2008 PCT/JP2008/000791**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2008 WO08129846**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08720658 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2140867**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

29.03.2007 JP 2007087327

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOJIMA, MASAZUMI;
KUNO, YOSHIO;
NAKAGAMI, HIROAKI;
SAGASAKI, SHINJI;
ISHIDOH, KOICHI y
SEKIGUCHI, GAKU**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 644 803 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

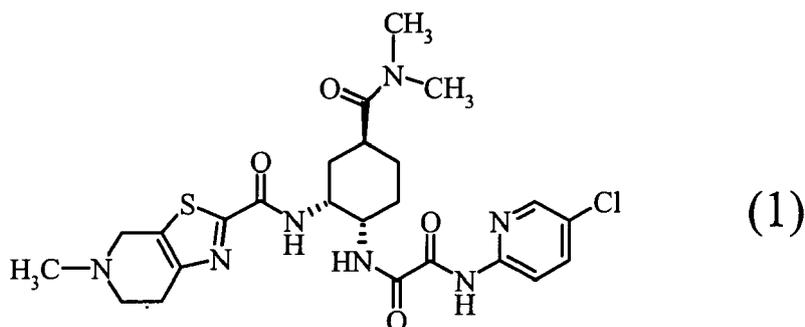
Composición farmacéutica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica útil como anticoagulante, que comprende un componente que tiene la propiedad de disolución mejorada.

10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida, representada por la fórmula (1), su sal farmacológicamente aceptable, y sus hidratos (en lo sucesivo denominado "compuesto (1)") tienen una potente acción inhibidora sobre el factor X activado de la coagulación sanguínea. Se sabe que el compuesto (1) es útil como producto farmacéutico, particularmente como un inhibidor del factor X activado de la coagulación sanguínea; un supresor de la coagulación sanguínea; un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia; un agente para prevenir y/o tratar enfermedades tromboticas; o un agente para prevenir y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos tras el reemplazo artificial de válvulas/articulaciones, la formación de trombos y reoclusión tras revascularización, el síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), o la formación de trombos durante la circulación extracorpórea o la coagulación sanguínea tras la extracción de una muestra sanguínea (documentos de patente 1 a 5).



Documento de patente 1: WO 03/000657

Documento de patente 2: WO 03/000680

Documento de patente 3: WO 03/016302

Documento de patente 4: WO 2004/058715

Documento de patente 5: US2005/0119486.

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por la invención**

En una composición farmacéutica para la administración oral (por ejemplo, comprimido), la propiedad de disolución de un principio farmacéuticamente activo de la misma tiene un papel influyente en la eficacia y seguridad de la composición. Por tanto, cada país ha establecido una norma estándar relacionada con el método de prueba de disolución y a su memoria descriptiva. Se toman, por ejemplo, Japón, Estados Unidos y Europa. Estos países publican, cada uno, sus farmacopeas en las que se explica un método para llevar a cabo una prueba de disolución como guía. En tal farmacopea, existe una variedad de medio que se permite usar para la prueba de solución (a continuación en el presente documento denominado "medio de prueba de disolución"). Estos medios de prueba de disolución tienen un pH que se ajusta a de 1 a 8. Los ejemplos del medio de prueba de disolución descritos en las farmacopeas de muchos países incluyen medio de prueba de disolución fuertemente ácido (por ejemplo, el primer fluido para pruebas de disolución descrito en la farmacopea japonesa (en lo sucesivo denominado "1^{er} fluido de la JP") y ácido clorhídrico 0,1 N), medio de prueba de disolución que tiene un pH de 3 a 5 (por ejemplo, disolución de tampón ácido acético-acetato de sodio y disolución de tampón McIlvaine), medio de prueba de disolución que tiene un pH de 6,8 (por ejemplo, el segundo fluido para pruebas de disolución descrito en la farmacopea japonesa (en lo sucesivo denominado "2^o fluido de la JP") y disolución de tampón fosfato que tiene un pH de 6,8), y agua. Se requiere que un producto farmacéutico para la administración oral presente suficiente propiedad de disolución

cuando se lleva a cabo su prueba de disolución usando tal medio.

5 Mientras, el compuesto (1) es un compuesto básico y presenta alta solubilidad en una disolución acuosa fuertemente ácida, pero su solubilidad disminuye en una disolución acuosa de pH neutro (por ejemplo, disolución de tampón neutra). El compuesto (1) presenta por sí mismo una excelente capacidad de absorción, si se administra por vía oral a un sujeto. Por otro lado, una composición farmacéutica administrada por vía oral que contiene el compuesto (1) que puede producirse mediante el uso de un excipiente farmacéutico frecuentemente usado (por ejemplo, lactosa o almidón de maíz) resultó no tener buena propiedad de disolución.

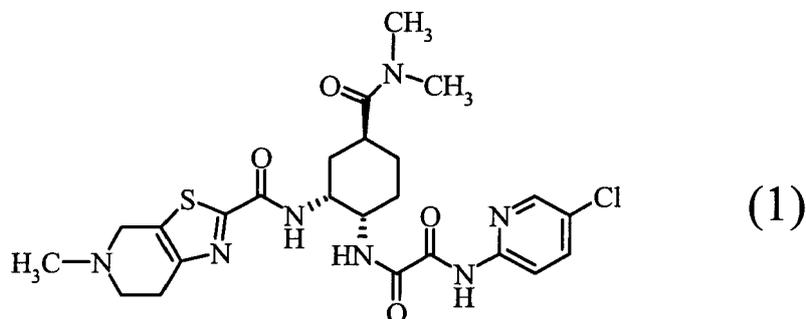
10 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el compuesto (1) como principio activo y presenta excelente propiedad de disolución.

Medios para resolver los problemas

15 En vista de lo anterior, los presentes inventores han producido composiciones que contienen el compuesto (1) con una variedad de excipientes farmacéuticos, y han investigado las características de disolución de las composiciones producidas. Finalmente, se ha encontrado sorprendentemente que la propiedad de disolución del compuesto (1) de una composición de este tipo puede potenciarse incorporando un polialcohol y/o un aditivo hinchable en agua en la composición, o recubriendo una composición que contiene el compuesto (1) con uno o más agentes de recubrimiento seleccionados de entre un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo. La presente invención se ha efectuado a base de este hallazgo. La presente invención se define por las reivindicaciones.

25 La presente invención se refiere, por tanto, a (1) una composición farmacéutica, en la que la composición es un comprimido recubierto, en la que el comprimido recubierto es un comprimido recubierto con al menos un agente de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y poli(alcohol vinílico), en la que el comprimido comprende: (A) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida, representada por la siguiente fórmula (1), una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de cualquiera de estos, y (B) un polialcohol y (C) un aditivo hinchable en agua.

30 [F2]



35 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas tal como se indica a continuación:

(2) una composición farmacéutica tal como se describe en (1) anteriormente, en la que el polialcohol es manitol, xilitol, o eritritol;

40 (3) una composición farmacéutica tal como se describe en (1) anteriormente, en la que el polialcohol es manitol;

(4) una composición farmacéutica tal como se describe en cualquiera de (1) a (3) anteriormente, en la que el aditivo hinchable en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina;

45 (5) una composición farmacéutica tal como se describe en cualquiera de (1) a (3) anteriormente, en la que el aditivo hinchable en agua es almidón pregelatinizado;

(6) una composición farmacéutica tal como se describe en (1) anteriormente, en la que el agente de recubrimiento es una o más especies seleccionadas de entre hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico),

50 (7) una composición farmacéutica tal como se describe en (1) anteriormente, en la que el agente de recubrimiento es una o más especies seleccionadas de entre hipromelosa, etilcelulosa, y poli(alcohol vinílico);

55 (8) una composición farmacéutica tal como se describe en (1) anteriormente, en la que el agente de recubrimiento es

hipromelosa;

5 (9) una composición farmacéutica tal como se describe en uno cualquiera de (1) a (5) anteriormente, que se recubre con al menos un agente de recubrimiento, en la que el agente de recubrimiento es una o más especies seleccionadas de entre hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico),

(10) una composición farmacéutica tal como se describe en (9) anteriormente, en la que el agente de recubrimiento es una o más especies seleccionadas de entre hipromelosa, etilcelulosa, y poli(alcohol vinílico);

10 (11) una composición farmacéutica tal como se describe en (9) anteriormente, en la que el agente de recubrimiento es hipromelosa;

15 (12) una composición farmacéutica tal como se describe en uno cualquiera de (1) a (12) anteriormente, en la que el agente de recubrimiento está contenido en una cantidad del 0,5 al 20 % en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica;

20 (13) una composición farmacéutica tal como se describe en uno cualquiera de (1) a (12) anteriormente, en la que el compuesto representado por la fórmula (1) es clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;

25 (14) una composición farmacéutica tal como se describe en uno cualquiera de (1) a (12) anteriormente, en la que el compuesto representado por la fórmula (1) es p-toluenosulfonato monohidratado de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;

25 Efecto ventajoso de la invención

30 La presente invención ha hecho posible obtener una composición farmacéutica para la administración oral, que contiene el compuesto (1) y presenta características de disolución constantes mientras se encuentra dentro del intervalo de pH del medio de prueba de disolución mencionado anteriormente. Por tanto, la presente invención proporciona un anticoagulante oral que contiene el compuesto (1) como principio farmacéuticamente activo y que presenta características de disolución favorables.

35 Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos que tienen las formulaciones A a E (medio de prueba de disolución: disolución de tampón acetato (pH 4,0)).

40 [Figura 2] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos que tienen las formulaciones F a I (medio de prueba de disolución: disolución de tampón acetato (pH 4,0)).

[Figura 3] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos que tienen las formulaciones J a N (medio de prueba de disolución: ácido clorhídrico 0,1 N).

45 [Figura 4] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos que tienen las formulaciones J a N (medio de prueba de disolución: agua).

[Figura 5] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos que tienen las formulaciones J a N (medio de prueba de disolución: disolución de tampón fosfato (pH 6,8)).

50 [Figura 6] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos recubiertos con hipromelosa (medio de prueba de disolución: disolución de tampón fosfato (pH 6,8)).

55 [Figura 7] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos recubiertos con diversos agentes de recubrimiento (medio de prueba de disolución: disolución de tampón fosfato (pH 6,8)).

[Figura 8] Un gráfico que muestra las propiedades de disolución de comprimidos recubiertos con hipromelosa (medio de prueba de disolución: disoluciones de tampón acetato (pH 4,0) y (pH 4,5)).

60 Mejores modos para llevar a cabo la invención

El compuesto representado por la fórmula (1) puede ser un hidrato del compuesto, una sal farmacológicamente aceptable del compuesto, o un hidrato de la sal.

65 Los ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxi-etanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato,

propanoato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato, y mandelato.

Los ejemplos de sales preferidas del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen clorhidrato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato. De estos, se prefiere particularmente p-toluenosulfonato.

Los ejemplos de los compuestos preferidos representados por la fórmula (1) incluyen los siguientes:

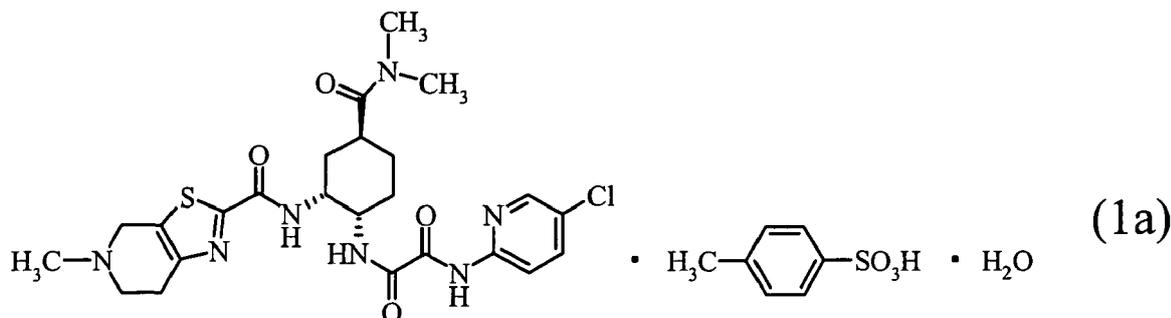
N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;

clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;

p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;

y p-toluenosulfonato monohidratado de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (compuesto (1a), que se representa por la siguiente fórmula (1a).

[F3]



Estos compuestos (1) pueden producirse por los métodos divulgados en los documentos de patente 1 a 4 o métodos análogos.

Como una de las características de la presente invención, puede decirse que, cuando se incorpora en una preparación sólida, un agente de recubrimiento sirve para acelerar la disolución del compuesto (1), que es un principio farmacéuticamente activo, a partir de una preparación sólida que contiene el compuesto (1). En otras palabras, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la administración oral que contiene el compuesto (1) y un agente de recubrimiento, y que presenta excelente propiedad de disolución. No se impone ninguna limitación particular en la forma de la composición farmacéutica para la administración oral de la presente invención que contiene el compuesto (1) y un agente de recubrimiento. La composición farmacéutica de la invención abarca no sólo preparaciones sólidas recubiertas tales como comprimidos sino también diversas preparaciones sólidas que contienen un agente de recubrimiento. Como ejemplo de tales preparaciones sólidas que contienen el compuesto (1), un agente de recubrimiento forma una matriz en la preparación sólida.

En la composición farmacéutica para la administración oral, los ejemplos del agente de recubrimiento empleado para potenciar la velocidad de disolución del compuesto (1) incluyen agentes de recubrimiento empleados generalmente en la fabricación farmacéutica para recubrir los comprimidos y gránulos con los mismos. Preferiblemente, el agente de recubrimiento tiene baja solubilidad dentro de un intervalo de pH en el intestino. Específicamente, se prefiere generalmente un agente de recubrimiento que es difícil de disolver dentro del intervalo de pH en el intestino, en comparación con un agente de recubrimiento entérico.

Los ejemplos específicos de agentes de recubrimiento preferidos incluyen los siguientes:

(1) derivados de celulosa tales como hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, y metilcelulosa;

(2) compuestos de polivinilo tales como poli(alcohol vinílico), povidona (polivinilpirrolidona), dietilaminoacetato de poli(acetal de vinilo), y poli(acetato de vinilo);

(3) derivados de acrilato tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo y dispersión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo; y

(4) sacáridos (incluyendo polialcoholes) tales como sacarosa y manitol, que se usan como agentes de recubrimiento de azúcar. Estos agentes de recubrimiento pueden usarse solos o en combinación de dos o más especies. La hipromelosa o un agente de recubrimiento a base de hipromelosa incluye especies tales como hipromelosa 2208, hipromelosa 2906, e hipromelosa 2910 que tienen diferentes viscosidades (mPa·s). Estas especies que tienen diferentes viscosidades pueden usarse solas o en combinación de dos o más especies.

Entre estas, se prefieren una o más especies seleccionadas del grupo que consiste en derivados de celulosa (hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa); compuestos de polivinilo (poli(alcohol vinílico), povidona, poli(acetato de vinilo) y dietilaminoacetato de poli(acetal de vinilo)); derivados de acrilato (copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo y dispersión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo); y sacáridos (incluyendo polialcoholes) (sacarosa y manitol).

De estas, son más preferidas una o más especies seleccionadas de entre derivados de celulosa y compuestos de polivinilo. Aún más preferidas son una o más especies seleccionadas de entre hipromelosa, etilcelulosa, y poli(alcohol vinílico). Entre ellas, se prefiere particularmente hipromelosa.

En la presente invención, puede incorporarse el agente de recubrimiento mencionado anteriormente y otros aditivos requeridos para preparar la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, un plastificante) en combinación en la composición. Los ejemplos de los aditivos requeridos para preparar la suspensión de recubrimiento (por ejemplo, un plastificante) incluyen Macrogol (polietilenglicoles que tienen un peso molecular de peso promedio de 1.000 a 35.000) tales como Macrogol 1000, Macrogol 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 8000, Macrogol 20000, y Macrogol 35000; ésteres de ácido graso de glicerina; ésteres de ácido graso de sacarosa; aceite de ricino; citrato de trietilo; triacetina; y talco. Los agentes de recubrimiento mencionados anteriormente pueden contener además el colorante mencionado a continuación, y puede incorporarse la mezcla en la composición farmacéutica de la presente invención.

Desde el punto de vista de potenciar la velocidad de disolución del compuesto (1), la composición farmacéutica de la presente invención contiene preferiblemente un agente de recubrimiento en una cantidad del 0,5 al 20 % en peso, más preferiblemente del 1 al 15 % en peso, de manera particularmente preferible del 1,5 al 10 % en peso.

A continuación se describirá el recubrimiento de una preparación sólida, que es una realización típica de la presente invención.

En la presente invención, una preparación sólida que contiene el compuesto (1) puede recubrirse con el agente de recubrimiento mencionado anteriormente mediante un procedimiento de recubrimiento ampliamente conocido para el recubrimiento de preparaciones sólidas. No se impone ninguna limitación particular sobre el procedimiento de recubrimiento, y por ejemplo, puede emplearse un procedimiento de recubrimiento por pulverización en el que se pulveriza una disolución/dispersión del agente de recubrimiento sobre una preparación sólida que contiene el compuesto (1) por medio de una recubridora de lecho fluidizado o una recubridora de paila; un procedimiento de recubrimiento por inmersión en el que se sumerge una preparación sólida que contiene el compuesto (1) en una suspensión de recubrimiento; y un procedimiento de recubrimiento en seco que emplea impacto en un flujo de gas. La preparación sólida que contiene el compuesto (1) que no se ha sometido al procedimiento de recubrimiento puede producirse mediante un procedimiento convencionalmente conocido.

Por tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede producirse preparando una preparación sólida que contiene el compuesto (1) como principio farmacéuticamente activo mediante un método conocido y luego recubriendo la preparación sólida así preparada con un agente de recubrimiento.

No se impone ninguna limitación particular sobre la preparación sólida que contiene el compuesto (1) que no se ha sometido al procedimiento de recubrimiento. Sin embargo, a continuación se describirán realizaciones preferidas.

Cuando se produjo una preparación sólida que contenía el compuesto (1) mediante el uso de una combinación de lactosa y almidón de maíz, que es una combinación de diluyentes generalmente empleados en la producción de preparaciones sólidas tales como comprimidos, la preparación sólida producida presentó características de disolución insatisfactorias en las pruebas de disolución usando un medio de prueba fuertemente ácido, un medio de prueba que tiene un pH de 3 a 5, y agua. En cambio, una preparación sólida (1) que contiene el compuesto (1) con polialcohol, y una preparación sólida (2) que contiene el compuesto (1) y un aditivo hinchable en agua han presentado propiedades de disolución mejoradas, en comparación con las de una preparación sólida que contiene el compuesto (1) con lactosa y almidón de maíz. Además, una preparación sólida (3) que contiene el compuesto (1) y producida mediante el uso de polialcohol y un aditivo hinchable en agua en combinación han presentado características de disolución satisfactorias en las pruebas de disolución usando un medio de prueba fuertemente ácido, un medio de prueba que tiene un pH de 3 a 5, y agua.

Por tanto, otras realizaciones preferidas de la preparación sólida que contiene el compuesto (1) que no se ha sometido al procedimiento de recubrimiento y que se emplea en la presente invención incluyen las siguientes: una

preparación sólida (1) que contiene el compuesto (1) y polialcohol; una preparación sólida (2) que contiene el compuesto (1) y un aditivo hinchable en agua; y una preparación sólida (3) que contiene el compuesto (1) con polialcohol y un aditivo hinchable en agua. De estas, es más preferida una preparación sólida (3) que contiene el compuesto (1) con polialcohol y un aditivo hinchable en agua.

5 El aditivo hinchable en agua empleado en la presente invención se refiere a un aditivo para productos farmacéuticos que se hincha al añadirle agua. Los ejemplos del aditivo hinchable en agua en la presente invención incluyen diluyentes y bases que son hinchables en agua. Los ejemplos específicos del aditivo hinchable en agua incluyen
10 almidón pregelatinizado, α -almidón, celulosa cristalina, almidón glicolato sódico, carmelosa (carboximetilcelulosa), carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio (croscarmelosa de sodio), lecitina de soja, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, tragacanto en polvo, y bentonita. Estos aditivos pueden usarse solos o en combinación de dos o más especies.

15 Entre estos aditivos que se hinchan en agua, se prefieren almidón pregelatinizado y celulosa cristalina, siendo más preferido el almidón pregelatinizado. Como celulosa cristalina, se prefiere particularmente Ceolus (producto de Asahi Chemical Industry Co., Ltd.). Como almidón pregelatinizado, se prefieren particularmente PCS (producto de Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) y Starch 1500 (producto de Colorcon Japan Limited).

20 Los ejemplos de polialcoholes preferidos que pueden mejorar la disolución del compuesto (1) incluyen manitol, eritritol, y xilitol. De estos, se prefiere particularmente manitol.

A la composición de la presente invención, puede añadirse un diluyente soluble en agua distinto de polialcohol. Los ejemplos del diluyente soluble en agua incluyen fructosa, sacarosa purificada, sacarosa, gránulos esféricos de
25 sacarosa purificada, lactosa, lactosa anhidra, gránulos esféricos de almidón de sacarosa, almidón semidigerido, glucosa, glucosa hidratada, azúcar en polvo, pululano, y β -ciclodextrina. Además de sacáridos, los ejemplos incluyen además ácido aminoetil sulfónico, polvo de sirope de maltosa, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, glicina, gluconato de calcio, L-glutamina, ácido tartárico, hidrogenotartato de potasio, carbonato de amonio, dextrano 40, dextrina, lactato de calcio, povidona, Macrogol (polietilenglicol) 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol
30 6000, cítrico anhidro, ácido DL-málico, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, y dihidrogenofosfato de sodio.

El diluyente soluble en agua se selecciona preferiblemente de sacáridos. Los ejemplos específicos incluyen sacarosa purificada, sacarosa, lactosa, gránulos de lactosa, glucosa, glucosa hidratada, azúcar en polvo, y pululano. De estos, se prefiere más la lactosa.

35 Desde el punto de vista de la mejora de la disolución del compuesto (1), la preparación sólida que contiene el compuesto (1) contiene preferiblemente un polialcohol en una cantidad del 0,01 al 99,0 % en peso, más preferiblemente del 20 al 80 % en peso, de manera particularmente preferible del 40 al 60 % en peso. Además, la preparación sólida que contiene el compuesto (1) contiene preferiblemente un aditivo hinchable en agua en una
40 cantidad del 0,01 al 90 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 80 % en peso, de manera particularmente preferible del 5 al 50 % en peso.

En el caso en el que la preparación sólida contenga el aditivo hinchable en agua mencionado anteriormente y polialcohol, la proporción de aditivo hinchable en agua con respecto a polialcohol en la preparación es preferiblemente de 0,05 a 50 partes en peso (polialcohol) con respecto a 1 parte en peso (aditivo hinchable en
45 agua), más preferiblemente de 1 a 10 partes en peso (polialcohol), de manera particularmente preferible de 1,5 a 4 partes en peso (polialcohol).

Además de la combinación del polialcohol y aditivo hinchable en agua mencionados anteriormente, la composición farmacéutica que contiene el compuesto (1) puede contener además un diluyente insoluble en agua, un disgregante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un colorante, un agente de pulido, etc., siempre que el efecto de la presente invención no esté perjudicado.

Los ejemplos del diluyente insoluble en agua incluyen ácido L-aspártico, ácido alginico, carmelosa de sodio, dióxido de silicio hidratado, crospovidona, glicerofosfato de calcio, aluminato-silicato de magnesio, silicato de calcio, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, polvo de celulosa, silicato de aluminio sintético, silicato de aluminio sintético, almidón de hidroxipropilo-celulosa cristalina, harina, almidón de trigo, polvo de germen de trigo, aceite de germen de trigo, polvo de arroz, almidón de arroz, acetato-ftalato de celulosa, óxido de titanio, óxido de magnesio, aminoacetato de dihidroxialuminio, fosfato de calcio terciario, talco, carbonato de calcio, carbonato de
60 magnesio, carbonato de calcio precipitado, silicato de aluminio natural, almidón de maíz, almidón de maíz granulado, almidón de patata, hidroxipropilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, hidrogenofosfato de calcio anhidro, hidrogenofosfato de calcio anhidro granulado, y dihidrogenofosfato de calcio. De estos, se prefieren la celulosa cristalina y el polvo de celulosa como diluyente insoluble en agua.

65 Los ejemplos del disgregante incluyen ácido adípico, ácido alginico, α -almidón, almidón glicolato sódico sodio, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, dióxido de silicio hidratado, citrato de calcio, croscarmelosa de

5 sodio, crospovidona, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, acetato-ftalato de celulosa, estearato de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz, tragacanto en polvo, almidón de patata, hidroxietilmetilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, almidón pregelatinizado, fumarato de monosodio, povidona, cítrico anhidro, metilcelulosa, y dihidrogenofosfato de calcio. De estos, se prefieren la crospovidona y el almidón glicolato sódico como disgregante.

10 Los ejemplos del aglutinante incluyen polvo de sirope de maltosa, goma arábica, polvo de goma arábica, alginato de sodio, éster de alginato de propilenglicol, polvo de gelatina hidrolizada, almidón hidrolizado-ácido silícico anhidro ligero, fructosa, polímero de carboxilvinilo, carboximetilcelulosa, dióxido de silicio hidratado, polvo de agar, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa que contiene ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, polivinilpirrolidona de alta molécula, copolidona, harina, almidón de trigo, polvo de arroz, almidón de arroz, poli(acetato de vinilo), acetato-ftalato de celulosa, sulfosuccinato de dioctilo de sodio, aminoacetato de dihidroxialuminio, tartrato de potasio y sodio, agua, éster de ácido graso de sacarosa, gelatina purificada, sacarosa purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, tragacanto, tragacanto en polvo, lactosa, glicerina concentrada, sacarosa, almidón de patata, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, hidroxipropilmetilcelulosa 2208, hidroxipropilmetilcelulosa 2906, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, ácido fumárico, mezcla de ácido fumárico-ácido esteárico, dietilaminoacetato de poli(acetal de vinilo), e hidroxipropilmetilcelulosa 2910, pululano, povidona, poli(alcohol vinílico) (producto completamente saponificado), poli(alcohol vinílico) (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000, D-manitol, y metilcelulosa.

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

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

35 Los ejemplos del colorante incluyen sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, β -caroteno, óxido de hierro negro, Food Blue n.º 1, Food Blue n.º 2, Food Red n.º 2, Food Red n.º 3, Food Red n.º 102, Food Yellow n.º 4, y Food Yellow n.º 5.

40 Los ejemplos del agente de pulido incluyen cera carnauba, aceite endurecido, poli(acetato de vinilo), cera de abeja blanca, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxilo 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina purificada y cera carnauba, cetanol, talco, lámina de plata teñida, goma laca blanca, parafina, povidona, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abeja, monoestearato de glicerina, y rosina. De estos, se prefieren la cera carnauba, el óxido de titanio, y el talco como agente de pulido.

45 No se impone ninguna limitación particular sobre la forma galénica de la composición farmacéutica de la presente invención, siempre que la preparación del fármaco de la misma pueda administrarse por vía oral a un sujeto. Sin embargo, la forma galénica es preferiblemente una preparación sólida, específicamente en la forma de comprimido, gránulos, polvo (incluyendo gránulos finos), o cápsula. La preparación sólida puede producirse a través de un método de producción ampliamente conocido. En un procedimiento a modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara mediante el mezclado del compuesto (1) mencionado anteriormente, un polialcohol y/o un aditivo hinchable en agua, y aditivos opcionales tales como un disgregante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un colorante, y un agente de pulido, y la mezcla se procesa mediante, por ejemplo, el método de producir preparaciones sólidas descrito en las normas generales para preparaciones en la farmacopea japonesa.

60 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma galénica de gránulos, los gránulos pueden producirse combinando compuesto (1) con un polialcohol y/o un aditivo hinchable en agua y aditivos opcionales tales como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, y otros elementos adecuados, y granulando la mezcla uniforme así obtenida mediante una técnica adecuada. Adicionalmente, los gránulos así producidos pueden recubrirse con un agente de recubrimiento por medio de una recubridora de lecho fluidizado pulverizando una suspensión/disolución del agente de recubrimiento sobre los gránulos.

65 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma galénica de polvo, el polvo (o microgránulos) puede producirse combinando el compuesto (1) con un polialcohol y/o un aditivo hinchable en agua y aditivos opcionales tales como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, y otros elementos adecuados, para

formar así una mezcla uniforme, y pulverizando o microgranulando la mezcla así obtenida mediante una técnica adecuada. Adicionalmente, los gránulos en polvo (o microgránulos) así producidos pueden recubrirse con un agente de recubrimiento por medio de una recubridora de lecho fluidizado pulverizando una suspensión/disolución del agente de recubrimiento sobre el polvo (o microgránulos).

5 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma galénica de cápsula, los gránulos o polvo mencionados anteriormente pueden encapsularse con cápsulas de recubrimiento.

10 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma galénica de comprimido, pueden producirse comprimidos directamente mediante moldeo por compresión de una mezcla en polvo que contiene el compuesto (1) mencionado anteriormente y aditivos aceptables para productos farmacéuticos, preferiblemente una mezcla en polvo que contiene el compuesto (1) mencionado anteriormente, un polialcohol y/o un aditivo hinchable en agua, y aditivos aceptables para productos farmacéuticos. Alternativamente, los comprimidos pueden producirse
15 granulando una mezcla en polvo que contiene el compuesto (1) mencionado anteriormente y aditivos aceptables para productos farmacéuticos, preferiblemente una mezcla en polvo que contiene el compuesto (1) mencionado anteriormente, un polialcohol y/o un aditivo hinchable en agua, y aditivos aceptables para productos farmacéuticos, mediante una técnica tal como granulación mediante lecho fluidizado o granulación mediante agitación, seguido por moldeo por compresión de los gránulos formados. La presión de moldeo por compresión puede determinarse dentro de un intervalo adecuado, siempre que el efecto de la presente invención no se perjudique. El moldeo por
20 compresión se realiza preferiblemente a de 6 a 15 kN. No se impone ninguna limitación particular sobre la forma de los comprimidos, y se prefieren las formas de forma de lente, forma de disco, redondas, ovaladas, triangulares, y poligonales tales como pastillas para chupar. Adicionalmente, los comprimidos así producidos pueden recubrirse también con un agente de recubrimiento por medio de una recubridora de paila pulverizando una suspensión/disolución del agente de recubrimiento sobre los comprimidos.

25 La composición farmacéutica de la presente invención generalmente tiene un contenido de compuesto (1) del 10 al 30 % en peso (como forma libre), preferiblemente del 12 al 25 % en peso. Particularmente, cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de comprimido, el contenido de compuesto (1) (como forma libre) es generalmente de 1 a 100 mg/comprimido, preferiblemente de 5 a 75 mg/comprimido, más preferiblemente de 15 a 60 mg/comprimido.

30 La propiedad de disolución del compuesto (1) de la composición farmacéutica de la presente invención puede evaluarse mediante, por ejemplo, pruebas de disolución divulgadas en la farmacopea japonesa, la farmacopea estadounidense (USP), y la farmacopea europea. Los ejemplos del medio de prueba empleado en las pruebas de disolución se describirán a continuación.

35 Los ejemplos no limitativos del medio de prueba de disolución fuertemente ácido mencionado anteriormente incluyen el 1^{er} fluido de la JP descrito en la farmacopea japonesa, y "HCl 0,1 N de la USP, fluido gástrico simulado sin enzima" descrito en la farmacopea estadounidense.

40 Los ejemplos no limitativos del medio de prueba de disolución (pH: 6,8) incluyen el 2^o fluido de la JP y tampón fosfato (pH: 6,8) descritos en la farmacopea japonesa; "tampón fosfato de la USP (pH: 6,8), fluido intestinal simulado sin enzima" descritos en la farmacopea estadounidense; y disolución de tampón fosfato (pH: 6,8) descrita en la farmacopea europea.

45 El medio de prueba de disolución (pH: 3 a 5) puede ser un medio de prueba que tiene un pH de 4,0 o 4,5. Los ejemplos específicos incluyen tampón ácido acético-acetato de sodio descrito en la farmacopea japonesa; "tampón acetato de la USP" descrito en la farmacopea estadounidense; y disolución de tampón acetato (pH: 4,5) descrita en la farmacopea europea. Alternativamente, también puede emplearse un tampón McIlvaine diluido (pH: 4,0).

50 Sin embargo, el medio de prueba de disolución (pH: 3 a 5) no está limitado a los ejemplos anteriores.

55 Estos medios de prueba de disolución se preparan mediante métodos descritos en la correspondiente farmacopea. Cuando el medio de prueba de disolución empleado es una disolución tampón, la variación del pH del medio de prueba especificado en la correspondiente farmacopea está controlada preferiblemente para situarse dentro de un intervalo de $\pm 0,05$.

60 Cuando la composición se somete a la prueba de disolución divulgada en la farmacopea japonesa (método de paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición presenta preferiblemente una disolución porcentual media de compuesto (1), en un medio de prueba de disolución que tiene un pH de 6,8, del 60 % o más en 30 minutos después del inicio de la prueba de disolución y del 70 % o más en 60 minutos después del inicio, más preferiblemente del 70 % o más en 30 minutos después del inicio y del 80 % o más en 60 minutos después del inicio.

65 Cuando la composición se somete a la prueba de disolución divulgada en la farmacopea japonesa (método de paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición presenta preferiblemente una disolución en porcentaje promedio de compuesto (1), en un medio de prueba de disolución que tiene un pH de 4,5, del 85 % o

más en 30 minutos después del inicio de la prueba de disolución.

Tal como se usa en el presente documento, la “disolución en porcentaje promedio” se refiere a un promedio de valores de disolución en porcentaje obtenidos de al menos 3, preferiblemente 6, más preferiblemente 12 muestras de preparación sólida de un único tipo.

Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle a continuación mediante los ejemplos.

Ejemplo 1 (Efecto del diluyente)

Se produjeron los comprimidos que contenían el compuesto 1a según las formulaciones mostradas en la tabla 1 (todos los valores en la tabla son en base a “mg”). Se analizaron los comprimidos en cuanto a la disolución del compuesto 1a según el método 2 (método de paletas) a una velocidad de rotación de 50 rpm descrito en la farmacopea japonesa. Se calculó la disolución en porcentaje realizando el promedio de los valores de disolución en porcentaje de tres comprimidos de la misma formulación. Se empleó un tampón acetato (pH: 4,0) como medio de prueba de disolución. Se preparó el tampón acetato (pH: 4,0) mediante el siguiente procedimiento.

Método para preparar el tampón acetato (pH: 4,0): se pesaron acetato de sodio trihidratado (2,45 g) y ácido acético glacial (4,9 g), y se les añadió agua purificada, de manera que el volumen total del tampón resultó ser de 1.000 ml.

(Preparación de comprimidos)

En cada caso, se mezclaron los componentes mostrados en la tabla 1 excepto hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio por medio de un almirez, y se granuló la mezcla mediante el uso de disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa. Se mezclaron los gránulos así producidos con estearato de magnesio, para producir así gránulos que se comprimieron para dar comprimidos usando punzones y troqueles de forma redondeada de 8,0 mmφ a 7,8 kN de fuerza de compresión, para producir así comprimidos de interés. En el ejemplo 1, se emplearon los siguientes materiales como los componentes indicados en la tabla 1.

Lactosa [Pharmatose 200M (nombre comercial)], manitol [Mannit (nombre comercial)], almidón de maíz [Cornstarch (nombre comercial)], celulosa cristalina [Ceolus (nombre comercial)], almidón pregelatinizado [PCS (nombre comercial)], almidón glicolato sódico [Primojel (nombre comercial)], hidroxipropilcelulosa [HPC-L (nombre comercial)], y estearato de magnesio [HyQual (nombre comercial)].

[Tabla 1]

Formulación (mg)	A	B	C	D	E
Compuesto 1a	40,41	40,41	40,41	40,41	40,41
Lactosa	99,79		99,79		
Manitol		99,79		99,79	99,79
Almidón de maíz	42,8	42,8			
Celulosa cristalina					42,8
Almidón pregelatinizado			42,8	42,8	
Almidón glicolato sódico	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulosa	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso/comprimido	200,0 mg				

La figura 1 muestra los resultados de la prueba de disolución (en disolución de tampón acetato (pH: 4,0)) de los comprimidos de las formulaciones A a E en la tabla 1. Como es evidente a partir de la figura 1, los comprimidos que contenían manitol como diluyente (formulación B), los que contenían almidón pregelatinizado como diluyente (formulaciones C y D), y los que contenían celulosa cristalina como diluyente (formulación E) presentaron excelentes características de disolución del compuesto 1a. Los comprimidos que contenían manitol y almidón pregelatinizado como diluyente (formulación D) y los que contenían manitol y celulosa cristalina como diluyente (formulación E) presentaron características más excelentes de disolución del compuesto 1a. En cambio, cuando se emplearon lactosa y almidón de maíz, que se emplean generalmente como diluyente, (formulación A), la propiedad de disolución del compuesto 1a fue insatisfactoria.

Ejemplo 2 (Estudios sobre el disgregante)

Se mezclaron los componentes mostrados en la tabla 2 (todos los valores en la tabla son en base a “mg”) excepto

hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio por medio de un almirez, y se granuló la mezcla mediante el uso de disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa. Se mezclaron los gránulos así producidos con estearato de magnesio, para producir así gránulos que se comprimieron para dar comprimidos usando punzones y troqueles de forma redondeada de 8,0 mmφ a 7,8 kN de fuerza de compresión, para producir así comprimidos de interés.

De manera similar a la del ejemplo 1, se analizaron los comprimidos producidos en cuanto a la propiedad de disolución. Se calculó la disolución en porcentaje realizando el promedio de los valores de disolución en porcentaje de tres muestras de comprimido. En el ejemplo 2, se emplearon los siguientes disgregantes y se compararon entre sí.

Almidón glicolato sódico [Primojel (nombre comercial)], crospovidona [Polyplasdone (nombre comercial)], carmelosa de calcio [ECG-505 (nombre comercial)], e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución [L-HPC (nombre comercial)].

[Tabla 2]

Formulación (mg)	F	G	H	I
Compuesto 1a	40,41	40,41	40,41	40,41
Manitol	102,59	102,59	102,59	102,59
Almidón pregelatinizado	40,0	40,0	40,0	40,0
Almidón glicolato sódico	10,0			
Crospovidona		10,0		
Carmelosa de Ca			10,0	
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución				10,0
Hidroxipropilcelulosa	6,0	6,0	6,0	6,0
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso/comprimido	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg

La figura 2 muestra los resultados de la prueba de disolución (en disolución de tampón acetato (pH: 4,0)) de los comprimidos de las formulaciones F a I en la tabla 2. Como es evidente a partir de la figura 2, los comprimidos que contenían almidón glicolato sódico o crospovidona como disgregante presentaron una excelente propiedad de disolución del compuesto 1a.

Ejemplo 3

Se produjeron los comprimidos que contenían el compuesto 1a según las formulaciones mostradas en la tabla 3 (todos los valores en la tabla son en base a "mg"), y se analizaron en cuanto a la disolución del compuesto 1a de manera similar a la del ejemplo 1, excepto porque se emplearon ácido clorhídrico 0,1 N (HCl 0,1 N de la USP), agua, y disolución de tampón fosfato (pH: 6,8) [Disolución de tampón fosfato de la USP (pH: 6,8)] como medio de prueba de disolución. En cada producción de comprimido, se mezclaron juntos los componentes mostrados en la tabla 3 excepto hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y se granuló la mezcla por medio de un granulador de lecho fluidizado pulverizando disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre la mezcla. Se mezclaron los gránulos así producidos con estearato de magnesio, para producir así gránulos que se comprimieron para dar comprimidos usando punzones y troqueles de forma redonda de 8,5 mmφ a 7,5 kN de fuerza de compresión, para producir así comprimidos de interés. Se calculó la disolución en porcentaje realizando el promedio de los valores de disolución en porcentaje de seis muestras de comprimido.

[Tabla 3]

Formulación	J	K	L	M	N
Compuesto 1a	40,4	40,4	40,4	40,4	40,4
Lactosa	99,2		99,2		
Manitol		99,2		99,2	99,2
Almidón de maíz	42,0	42,0			
Celulosa cristalina					42,0
Almidón pregelatinizado			42,0	42,0	
Crospovidona	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7
Hidroxipropilcelulosa	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
Estearato de Mg	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Peso/comprimido	200,0 mg				

Las figuras 3 a 5 muestran los resultados de la prueba de disolución (en ácido clorhídrico 0,1 N, en agua, y en disolución de tampón fosfato (pH: 6,8)) de los comprimidos de las formulaciones J a N en la tabla 3. Como es evidente a partir de las figuras 3 a 5, los comprimidos que contenían manitol y almidón pregelatinizado presentaron una excelente propiedad de disolución del compuesto 1a en ácido clorhídrico 0,1 N y en agua.

5

Ejemplo 4 (Estudios sobre el agente de recubrimiento)

Se mezclaron juntos los componentes mostrados en la tabla 4 (todos los valores en la tabla son en base a "mg") excepto hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y se granuló la mezcla por medio de un granulador de lecho fluidizado pulverizando disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa acuosa sobre la mezcla. Se mezclaron los gránulos así producidos con estearato de magnesio, para producir así gránulos que se comprimieron para dar comprimidos usando punzones y troqueles de forma redonda de 8,5 mmφ a aproximadamente 10 kN de fuerza de compresión, para producir así comprimidos de interés. Se recubrieron los comprimidos con un agente de recubrimiento comercial por medio de una recubridora de paila (Hicoater Multi, producto de Freund Corporation), para preparar así comprimidos recubiertos con película. Como agente de recubrimiento, se usó un producto premezclado [OPADRY 03F42132 (nombre comercial)], que contenía predominantemente hipromelosa. De manera similar a la del ejemplo 1, los comprimidos recubiertos con OPADRY 03F42132 (3 mg), los recubiertos con OPADRY 03F42132 (10 mg), y los no recubiertos (comprimidos no recubiertos) se sometieron a pruebas de disolución en disolución de tampón fosfato (pH: 6,8) [Disolución de tampón fosfato de la USP (pH: 6,8)]. Los resultados se muestran en la figura 6. Se calculó la disolución en porcentaje realizando el promedio de los valores de disolución en porcentaje de seis muestras de comprimido.

Por separado, por medio de una recubridora de paila (Hicoater Mini, producto de Freund Corporation), se produjeron comprimidos recubiertos con película recubriendo comprimidos no recubiertos con un agente de recubrimiento [OPADRY 03F42132 (nombre comercial)] que contenía predominantemente hipromelosa, empleado generalmente como agente de recubrimiento rápidamente soluble; un agente de recubrimiento [OPADRY AMB (nombre comercial)], que contenía predominantemente poli(alcohol vinílico), empleado generalmente como agente de recubrimiento rápidamente soluble; un agente de recubrimiento [Aquacoat-ECD (nombre comercial)], que contenía predominantemente etilcelulosa, que actuaba como agente de recubrimiento de liberación sostenida independiente del pH; o un agente de recubrimiento [Eudragit L30-D55 (nombre comercial)], que contenía predominantemente copolímero LD de metacrilato, que actuaba como agente de recubrimiento entérico dependiente del pH, siendo la cantidad de agente de recubrimiento en cada caso de 10 mg. De manera similar a la del ejemplo 1, estos comprimidos recubiertos con película se sometieron a pruebas de disolución en disolución de tampón fosfato (pH: 6,8) [Disolución de tampón fosfato de la USP (pH: 6,8)]. Los resultados se muestran en la figura 7. Se calculó la disolución en porcentaje realizando el promedio de los valores de disolución en porcentaje de seis muestras de comprimido.

Además, por medio de una recubridora de paila (Hicoater Multi, producto de Freund Corporation), se produjeron comprimidos recubiertos con película recubriendo comprimidos no recubiertos con una suspensión de recubrimiento (10 mg) que contenía aproximadamente el 60 % de hipromelosa [TC-5 (nombre comercial)]. De manera similar a la del ejemplo 1, estos comprimidos recubiertos con película se sometieron a pruebas de disolución en disoluciones de tampón acetato (pH: 4,0) y (pH: 4,5). Los resultados se muestran en la figura 8. Se calculó la disolución en porcentaje realizando el promedio de los valores de disolución en porcentaje de seis muestras de comprimido.

45 [Tabla 4]

Componentes (mg)	Formulación
Compuesto 1a	40,4
Manitol	99,2
Almidón pregelatinizado	42,0
Crospovidona	10,7
Hidroxipropilcelulosa	6,1
Estearato de Mg	1,6
Peso/comprimido	200,0 mg

Como es evidente a partir de la figura 6, de manera bastante sorprendente, los comprimidos recubiertos con un agente a base de hipromelosa presentaron una propiedad de disolución del compuesto 1a mejorada a un pH de 6,8, en comparación con comprimidos no recubiertos. Además, la cantidad de agente de recubrimiento no afectó al comportamiento de disolución.

Como es evidente a partir de la figura 7, los comprimidos recubiertos con un agente de recubrimiento distinto de un agente de recubrimiento entérico presentaron una propiedad de disolución considerablemente excelente.

Como es evidente a partir de la figura 8, los comprimidos recubiertos con un agente a base de hipromelosa presentaron una propiedad de disolución igualmente excelente en disolución de tampón acetato (pH: 4,0) y en

disolución de tampón acetato (pH: 4,5).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica,

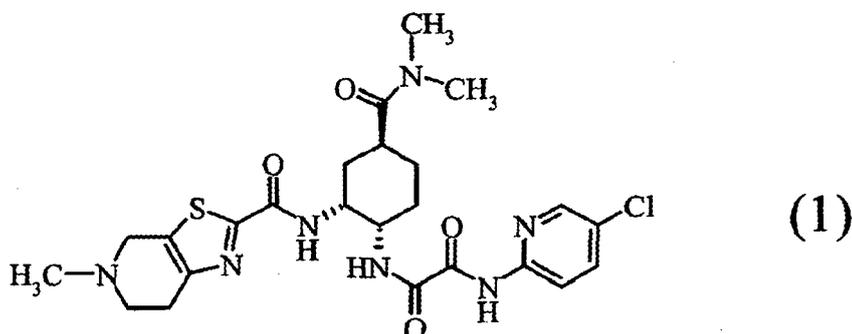
5 en la que la composición es un comprimido recubierto,

en la que el comprimido recubierto es un comprimido recubierto con al menos un agente de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y poli(alcohol vinílico),

10 en la que el comprimido comprende:

(A) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida, representada por la fórmula (1):

15



una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de cualquiera de estas;

20 (B) un polialcohol; y

(C) un aditivo hinchable en agua.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polialcohol es manitol, xilitol, o eritritol.

25

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polialcohol es manitol.

4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el aditivo hinchable en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina.

30

5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el aditivo hinchable en agua es almidón pregelatinizado.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente de recubrimiento es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste en hipromelosa, etilcelulosa, y poli(alcohol vinílico).

35

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente de recubrimiento es hipromelosa.

8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente de recubrimiento está contenido en una cantidad del 0,5 al 20 % en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

40

9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el compuesto representado por la fórmula (1) es clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida.

45

10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el compuesto representado por la fórmula (1) es p-toluenosulfonato monohidratado de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida.

50

Fig. 1

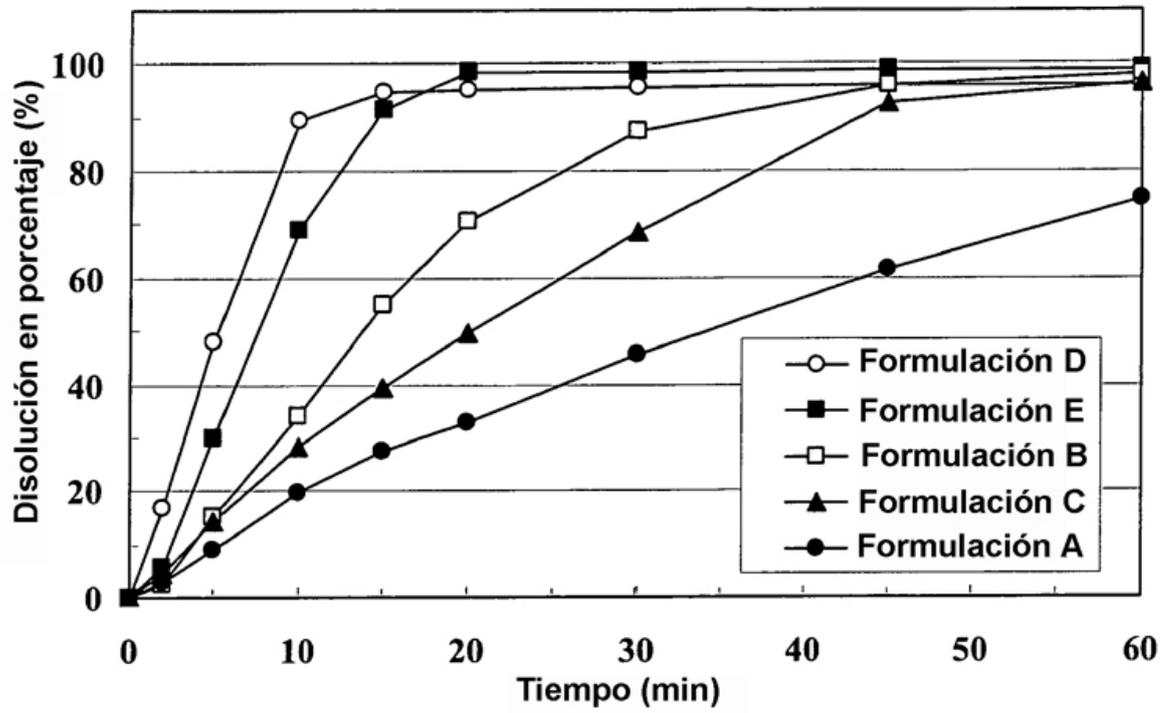


Fig. 2

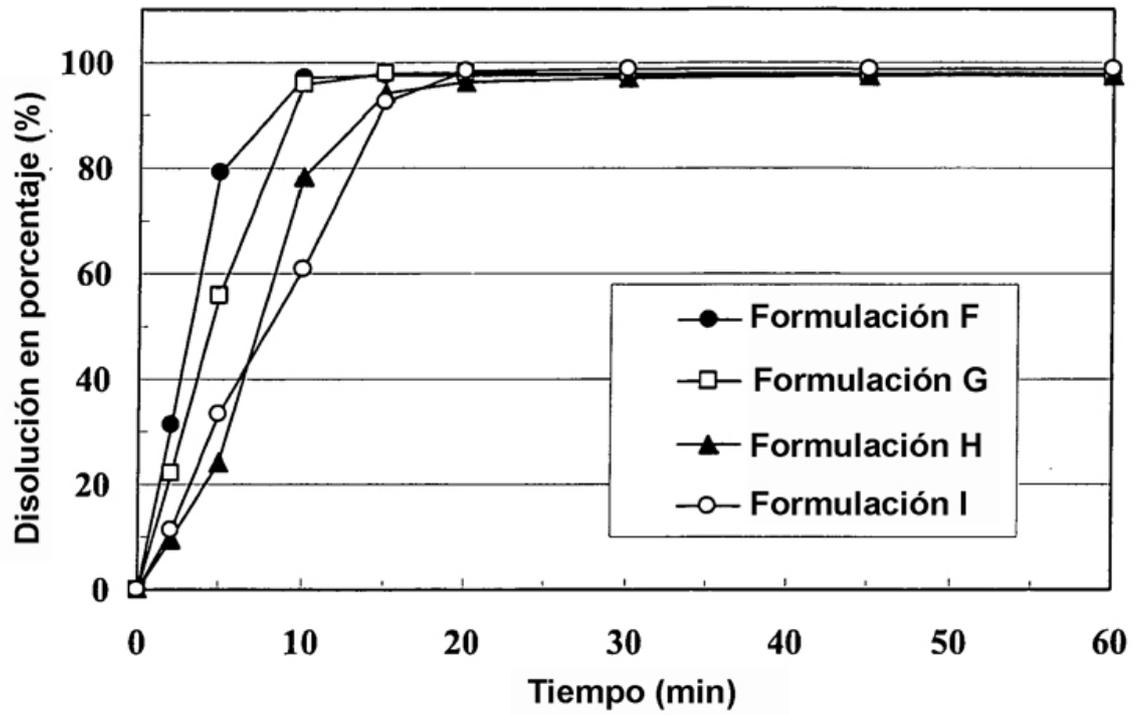


Fig. 3

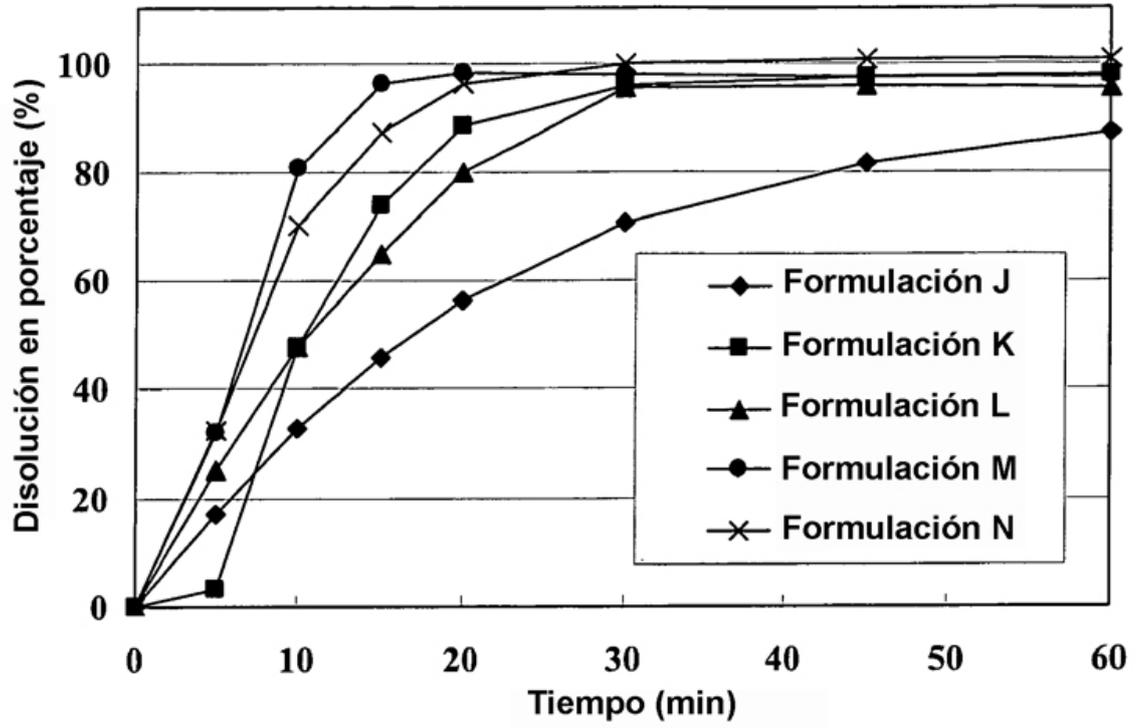


Fig. 4

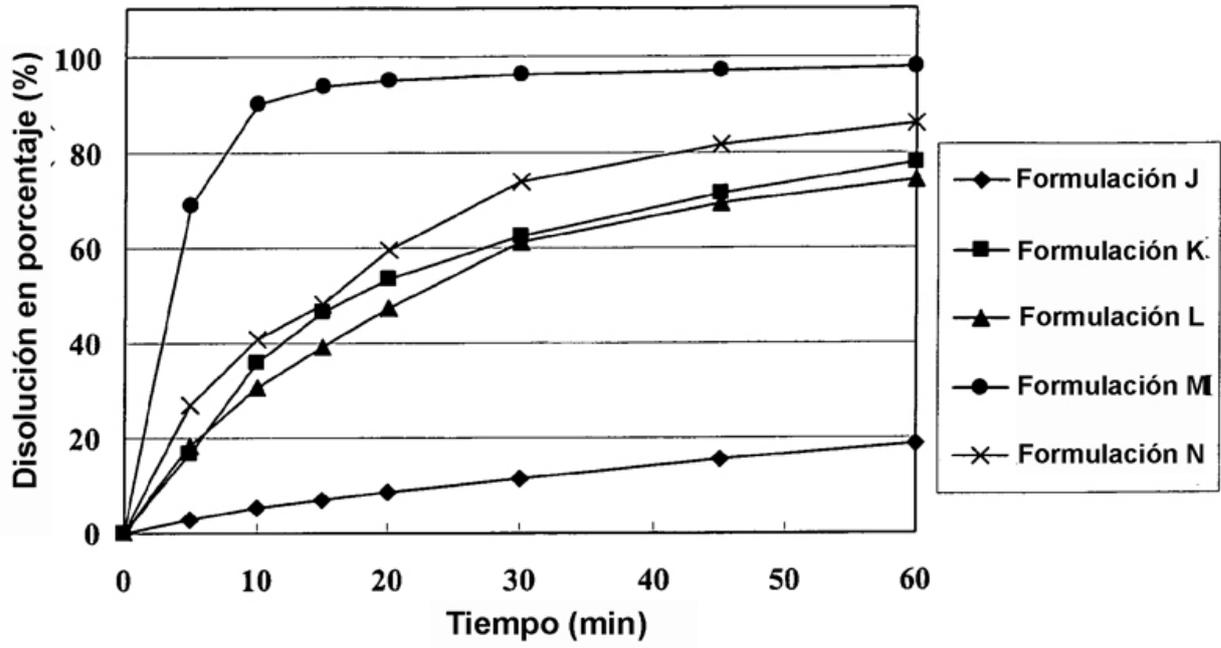


Fig. 5

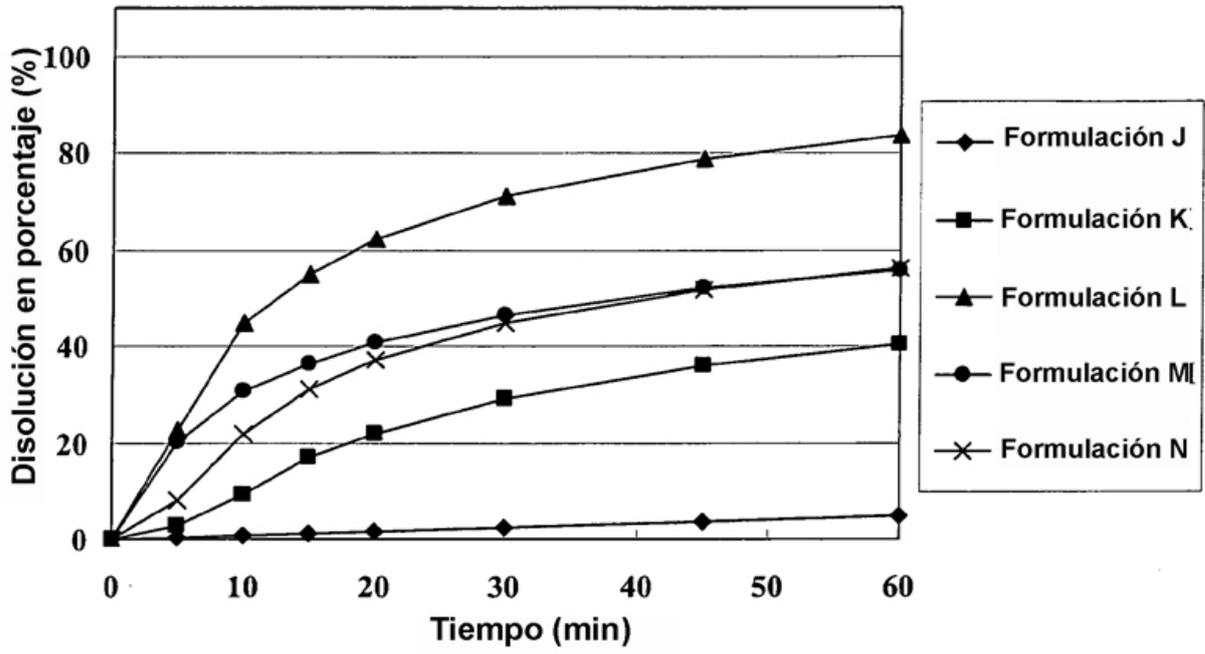


Fig. 6

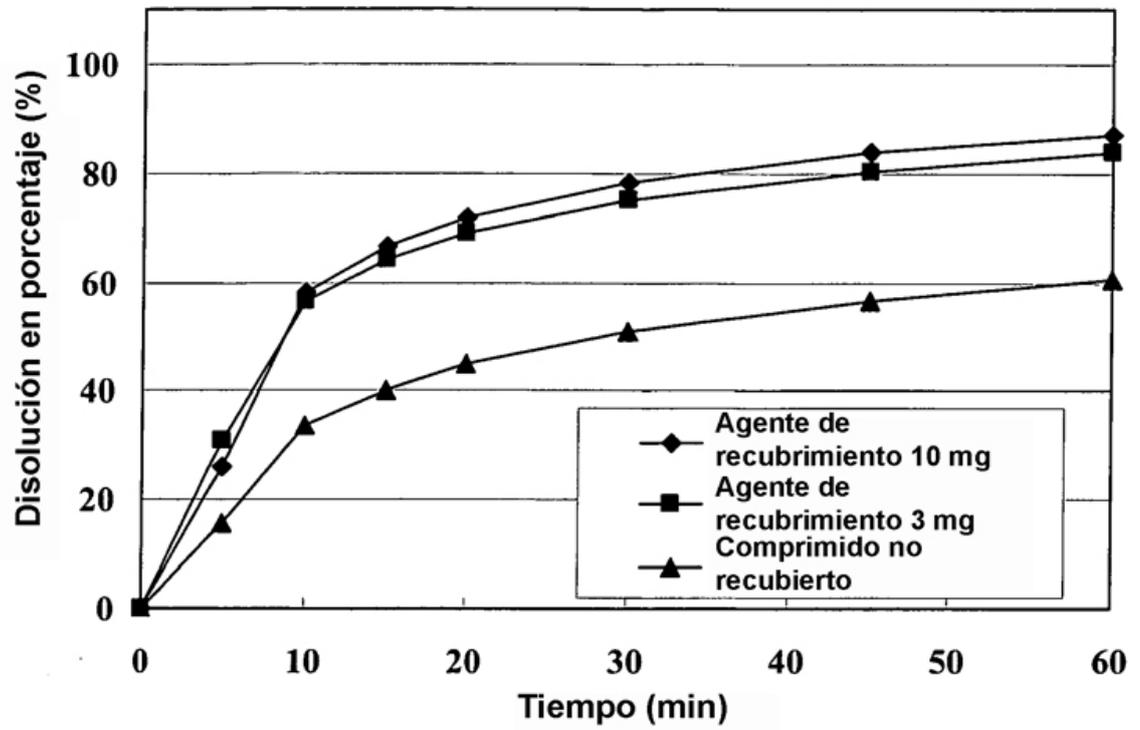


Fig. 7

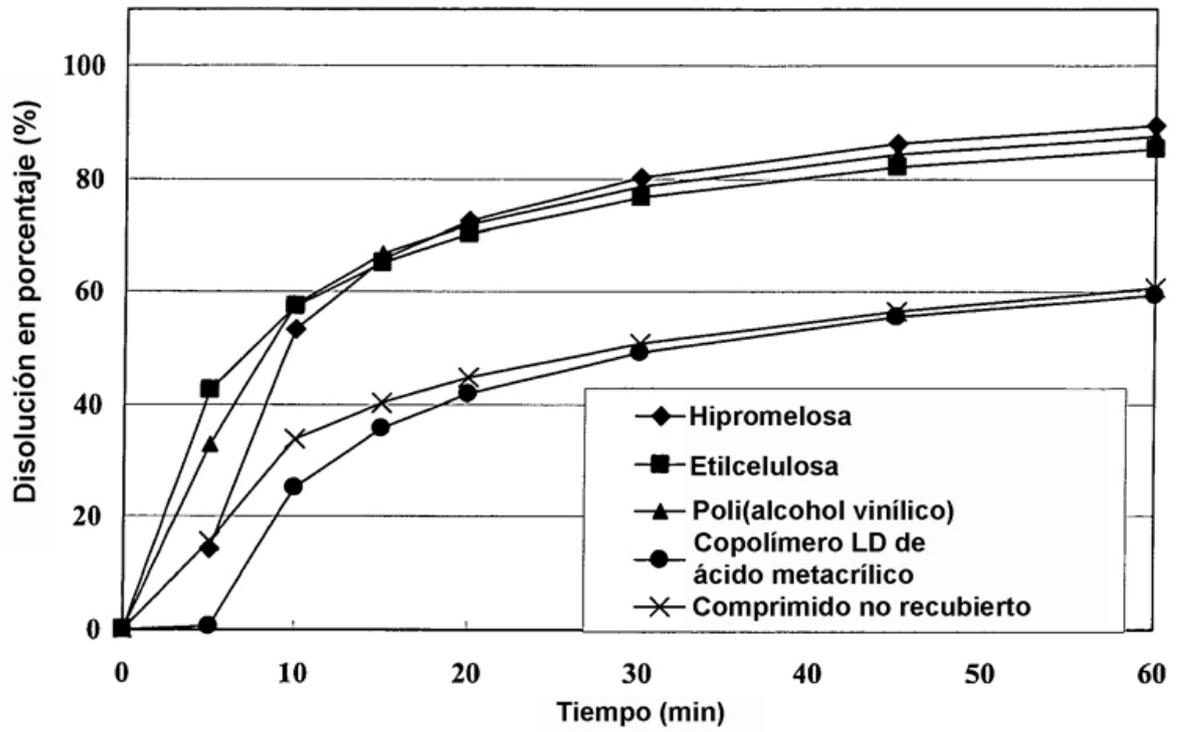


Fig. 8

