

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 962**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01) **A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009 E 12194777 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2564833**

54 Título: **Composición farmacéutica fotoestabilizada**

30 Prioridad:

**28.07.2008 JP 2008194219**

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

**26.03.2018**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)  
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**HIRAIISHI,, YASUHIRO y  
NONOMURA,, MUNEO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 660 962 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

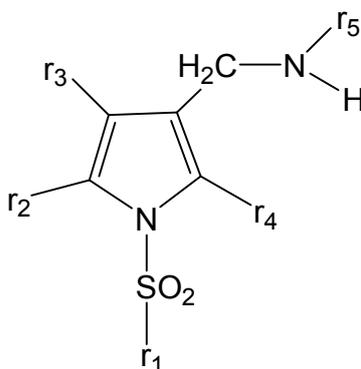
Composición farmacéutica fotoestabilizada

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida mejorada en la estabilidad durante la irradiación de luz, que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo como se define en la reivindicación 1, óxido de titanio, un plastificante y un ácido orgánico de cadena que es ácido fumárico, y un método de estabilización de la misma.

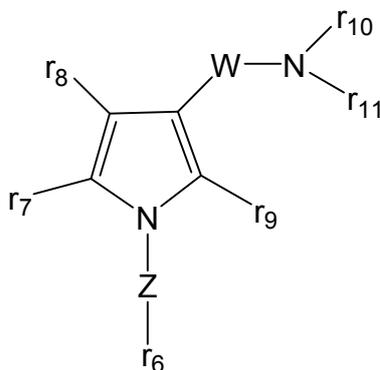
**Antecedentes de la invención**

10 Los ingredientes farmacéuticamente activos no peptídicos que tienen un grupo amino primario o secundario se utilizan ampliamente para diversas enfermedades. Por ejemplo, el documento de patente 1 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula y una sal del mismo como agentes para el tratamiento o profilaxis de úlcera péptica, gastritis, esofagitis erosiva y similares.



15 en donde  $r_1$  es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s),  $r_2$  es un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido,  $r_3$  y  $r_4$  son cada uno un átomo de hidrógeno, o uno de  $r_3$  y  $r_4$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, y  $r_5$  es un grupo alquilo.

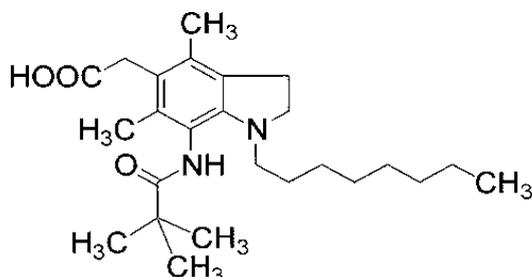
20 El documento de patente 2 describe un inhibidor de bomba de protones (PPI) que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo, o un profármaco del mismo como agente para el tratamiento o profilaxis de úlcera péptica, gastritis, esofagitis erosiva y similares.



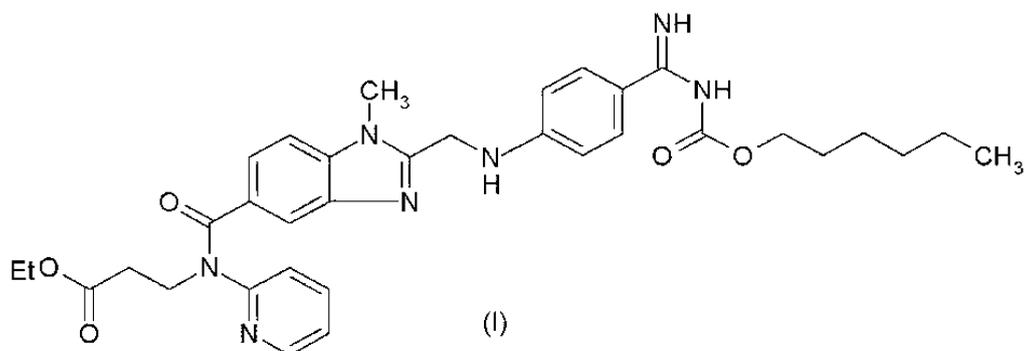
25 en donde Z y W son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o un espaciador que tiene 1 a 20 átomos en la cadena principal,  $r_6$  es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,  $r_7$ ,  $r_8$  y  $r_9$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido, un grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido, un grupo furilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, y  $r_{10}$  y  $r_{11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

30

El documento de patente 3 describe N-(1-octil-5-carboximetil-4,6-dimetilindolin-7-il)-2,2-dimetilpropanamida (la siguiente fórmula) o una sal farmacológicamente aceptable de la misma como ingrediente activo de una composición farmacéutica estabilizada que contiene un compuesto de indolina.



- 5 El documento de patente 4 describe, como preparación mejorada para uso oral de un compuesto, una composición farmacéutica para administración oral, que comprende al menos a) 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo, representado por la siguiente fórmula o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y b) uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables que tienen una solubilidad en agua mayor que 1 g/250 ml a 20°C.



10

Por otra parte, con respecto a un estabilizador de un ingrediente farmacéuticamente activo en una composición farmacéutica, el documento de patente 5 describe una solución farmacéutica acuosa que comprende una solución acuosa que contiene una sal de ácido orgánico de un antibiótico de polimixina y ácido carboxílico (un ácido orgánico, como estabilizador).

- 15 Además, el documento no de patente 1 describe, para la estabilización del péptido (P66) en un disolvente no acuoso, la acidificación del péptido por la adición de HCl, TFA, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y similares.

Además de lo anterior, el documento de patente 6 describe una composición farmacéutica que comprende un antagonista de bomba de protones (antagonista de bomba de ácido, APA) y uno o más excipientes básicos para estabilizar el APA, y el documento de patente 7 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende PPI reversible, donde el APA se estabiliza con uno o más excipientes básicos (carbonato, sal de magnesio, etc.).

20

El documento de patente 8 describe una preparación farmacéutica estabilizada recubierta con un agente de recubrimiento que contiene a) un agente de protección contra la luz con capacidad de generar radicales libres por la luz UV, y b) un secuestrante de radicales libres. Además, como agente de protección contra la luz con capacidad de generar radicales libres por la luz UV, se describen óxidos metálicos tales como óxido de titanio y similares, y como secuestrante de radicales libres, por ejemplo, se describen ácidos orgánicos tales como ácido benzoico y similares.

25

El documento de patente 9 está dirigido a una composición sólida, administrable por vía oral, que comprende analgésicos que contienen tilidina y un estabilizador frente a la luz.

El documento de patente 10 describe una preparación farmacéutica estabilizada que está recubierta con un agente de recubrimiento que comprende un agente para la protección contra la luz, siendo dicho agente capaz de producir radicales libres cuando es expuesto a los rayos ultravioleta, y un secuestrante de radicales libres.

30

El documento de patente 11 está dirigido a una preparación farmacéutica estable que contiene un derivado de ácido aminobenzenosulfónico.

El documento de patente 12 se refiere a una preparación de ramosetron, que es estable bajo irradiación con luz.

- 35 Además, el documento no de patente 2 describe los principios de la reacción fotocatalítica del óxido de titanio, y

explica el efecto Honda Fujiyama, por el que diversas sustancias adsorbidas a una superficie fotocatalítica, se oxidan y reducen cuando el óxido de titanio, que es un tipo de los fotocatalizadores, es expuesto a una luz que tiene una longitud de onda de 380 nm o menos.

[Lista de citaciones]

5 [Bibliografía de patentes]

Documento de patente 1: WO 2007/026916

Documento de patente 2: WO 2006/036024

Documento de patente 3: JP-A-2005-263788

Documento de patente 4: JP-A-2007-056018

10 Documento de patente 5: JP-A-3-44333 (JP-B-2844351)

Documento de patente 6: WO 2004/089342

Documento de patente 7: WO 2006/037766

Documento de patente 8: JP-A-11-147819

Documento de patente 9: EP 1382338

15 Documento de patente 10: EP 0901787

Documento de patente 11: EP 1419775

Documento de patente 12: EP 2062579

[Bibliografía no de patentes]

20 Documento no de patente 1: International Journal of Pharmaceutics (Volumen 351, Números 1-2, 3 de marzo de 2008, Páginas 1-7), "Stabilization of a polypeptide in non-aqueous solvents"

Documento no de patente 2: titanium oxide (property and applied technique): Manabu Kiyono, GIHODO SHUPPAN Co., Ltd.

**Compendio de la invención**

Problemas a ser resueltos por la invención

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación sólida mejorada en la estabilidad de un ingrediente farmacéuticamente activo durante la irradiación de luz, para uso de un ingrediente farmacéuticamente activo como ingrediente activo sólido de una composición farmacéutica, y un método de estabilización de la misma.

Medios para resolver los problemas

30 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos de fotoestabilización de una composición farmacéutica, y han encontrado que la estabilidad de un ingrediente farmacéuticamente activo durante la irradiación de luz puede ser mejorada añadiendo óxido de titanio y un ácido orgánico de cadena, a saber, ácido fumárico, a una preparación sólida que comprende el ingrediente farmacéuticamente activo definido en la reivindicación 1, lo que dio como resultado la finalización de la invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

35 [1] una preparación sólida mejorada en la estabilidad durante la irradiación de luz, que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, óxido de titanio, un plastificante y un ácido orgánico de cadena, en donde el ácido orgánico de cadena es ácido fumárico, y en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma, o N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma,

40 [2] la preparación sólida del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el plastificante se representa por la fórmula



(n=un número entero de 2 - 870),

[3] la preparación sólida del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el plastificante es polietilenglicol (PEG),

[4] la preparación sólida del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el ácido orgánico de cadena tiene pH 6,0 o menor cuando se disuelve o dispersa en agua,

5 [5] la preparación sólida del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el ácido orgánico de cadena tiene una constante de disociación ácida (pKa) de un complejo de protones de 4,0 o menor cuando se disuelve o dispersa en agua,

[6] la preparación sólida del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el contenido (%) del ácido orgánico de cadena es 0,01 - 50% en peso,

10 [7] un método para estabilizar una preparación sólida que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, óxido de titanio y un plastificante durante la irradiación de luz, que comprende añadir un ácido orgánico de cadena a la preparación sólida, en donde el ácido orgánico de cadena es ácido fumárico y el ingrediente farmacéuticamente activo es 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma, o N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma.

### 15 **Efecto de la invención**

Según la presente invención, se proporciona una preparación sólida mejorada en la estabilidad de un ingrediente farmacéuticamente activo a la irradiación de luz. Para ser específicos, una preparación sólida estable a la irradiación de luz puede ser proporcionada, cuando el ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la preparación sólida es expuesto a la luz, protegiendo contra la luz y suprimiendo un aumento en un producto descompuesto.

### 20 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se explica en detalle haciendo referencia a una realización específica.

La preparación sólida de la presente invención contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, óxido de titanio, un plastificante y un ácido orgánico de cadena, en donde el ácido orgánico de cadena es ácido fumárico, y en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma, o N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma, y es característicamente una preparación sólida mejorada en la estabilidad durante la irradiación de luz.

25 Cuando un ingrediente farmacéuticamente activo inestable a la irradiación de luz se formula en una preparación, se utiliza generalmente óxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) junto con un agente de recubrimiento con película (denominado también agente de recubrimiento) para protección, para asegurar la estabilidad a la luz de la preparación. Sin embargo, el TiO<sub>2</sub> muestra una función protectora debido a su alto índice de refracción, pero también muestra una fuerte acción de oxidación causada por la generación de agujeros durante la irradiación de luz. Se presume que la causa es que 30 1) el óxido de titanio en un agente de recubrimiento desarrolla un radical libre debido a la luz UV, 2) el fármaco y alcoholes en el agente de recubrimiento tales como polietilenglicol se descomponen debido al radical libre, 3) un producto de alcoholes descompuesto (p.ej., polietilenglicol), por ejemplo, aldehídos tales como formaldehído y acetoaldehído, un ácido tal como ácido fórmico, y peróxido en el agente de recubrimiento causan una mayor descomposición del fármaco. Para mejorar la estabilidad a la luz de la preparación, por lo tanto, es necesario suprimir el producto descompuesto debido a su fuerte acción de oxidación mientras se utilice el efecto de protección contra la luz del TiO<sub>2</sub>. Convencionalmente, como medio para suprimir un aumento en el producto descompuesto, se ha empleado generalmente un método que incluye formar una capa intermedia entre un recubrimiento de película y un núcleo de comprimido, y un método que incluye retirar PEG (plastificante) de un componente para recubrimientos de película. Sin embargo, estos métodos pueden disminuir la productividad durante el recubrimiento con película, lo que puede influir en la apariencia final de un comprimido recubierto con película.

Los presentes inventores han encontrado un efecto de suprimir un producto descompuesto durante la irradiación de luz añadiendo un ácido orgánico de cadena a la preparación sólida (núcleo o bien película), sin disminuir la productividad durante el recubrimiento con película.

Se explica a continuación la preparación sólida de la presente invención mejorada en la estabilidad a la luz.

Ingrediente farmacéuticamente activo (componente I)

La forma del ingrediente farmacéuticamente activo a ser utilizado en la presente invención puede ser, por ejemplo, cualquiera de un sólido, polvo, cristal, aceite y solución, y su eficacia no está particularmente limitada.

50 El ingrediente farmacéuticamente activo es 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma, o N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma.

Cuando el ingrediente farmacéuticamente activo tiene isómeros tales como isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional e isómero rotacional, cualesquiera isómeros y mezclas están abarcados en el ingrediente

farmacéuticamente activo. Por ejemplo, cuando el ingrediente farmacéuticamente activo tiene un isómero óptico, un isómero óptico separado de un racemato también está abarcado en el ingrediente farmacéuticamente activo. Estos isómeros pueden obtenerse como productos independientes por un medio de síntesis o un medio de separación (p.ej., concentración, cromatografía en columna de extracción con disolventes y recristalización).

- 5 El ingrediente farmacéuticamente activo puede ser un cristal, y tanto un cristal único como mezclas de cristales están abarcados en el ingrediente farmacéuticamente activo. Los cristales pueden producirse por cristalización según métodos de cristalización conocidos *per se*.

El ingrediente farmacéuticamente activo puede ser un solvato (p.ej., hidrato) o un no solvato, ambos de los cuales están abarcados en el ingrediente farmacéuticamente activo.

- 10 Un compuesto marcado con un isótopo (p.ej.,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{125}\text{I}$ ) también está abarcado en el ingrediente farmacéuticamente activo.

El ingrediente farmacéuticamente activo puede producirse, por ejemplo, según el método descrito en la solicitud de patente internacional WO 2007/026916.

- 15 Los ejemplos de la sal del "ingrediente farmacéuticamente activo" mencionado anteriormente incluyen sal metálica, sal de amonio, sal con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico y sal con aminoácido básico o ácido.

- Los ejemplos preferibles de la sal metálica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y sal de bario; y sal de aluminio. Los ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido oleico, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, anhídrido cítrico, anhídrido maleico, ácido ftálico, anhídrido ftálico, ácido málico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina y ornitina, y los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico.
- 20
- 25

- De estos, es preferible una sal con un ácido orgánico para la composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos de la sal con un ácido orgánico para tal ingrediente farmacéuticamente activo incluyen sales con, por ejemplo, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido oleico, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, anhídrido cítrico, anhídrido maleico, anhídrido ftálico y ácido málico. Además, de las sales de ácidos orgánicos, se utiliza particularmente de manera preferible una sal con un ácido carboxílico insaturado. Los ejemplos de la sal con tal ácido carboxílico insaturado incluyen sales con ácido fumárico, ácido sórbico, ácido maleico, ácido oleico, ácido succínico y ácido tartárico. De estos, son preferibles las sales con ácido fumárico, ácido succínico y ácido tartárico.
- 30
- 35

La presente invención tiene un notable efecto para mejorar la estabilidad de un ingrediente farmacéuticamente activo como se define en la reivindicación 1 a la irradiación de luz.

Óxido de titanio (componente II)

- 40 En la presente invención, el óxido de titanio tiene un efecto superior de protección contra la luz. El tamaño de partículas del óxido de titanio a ser utilizado en la presente invención es generalmente aproximadamente 0,01 - aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aproximadamente 0,1 - aproximadamente 0,7  $\mu\text{m}$ . Cuando se añade óxido de titanio a un agente de recubrimiento para, por ejemplo, comprimidos recubiertos con película, el contenido de óxido de titanio es una cantidad capaz de lograr el objetivo de proteger a la preparación farmacéutica, que es preferiblemente aproximadamente 5 - aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 - aproximadamente 20% en peso, del agente de recubrimiento.
- 45

[Plastificante (componente III)]

- Los ejemplos del "plastificante" a ser utilizado en la presente invención incluyen plastificantes utilizados generalmente en una preparación farmacéutica. Específicamente, por ejemplo, ésteres tales como citrato de trietilo, triglicérido de cadena media, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, triacetina (triacetilglicerol), ftalilbutilglicolato de butilo y caprilato de glicerilo; alcoholes tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Como plastificante, es preferible un compuesto de la fórmula química  $[\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$  ( $n$ =número entero de 2 - 870)], y es particularmente preferible el polietilenglicol (PEG). Los ejemplos del PEG utilizados efectivamente como plastificante incluyen macrogol (fabricado por Sanyo chemical industries, Ltd.). Aunque el peso molecular medio del PEG no está particularmente limitado, preferiblemente no es menor que 200, más preferiblemente 200 - 20.000, dado que un peso molecular medio más pequeño aumenta la higroscopicidad. Cuando se añade PEG a un agente de
- 50
- 55

recubrimiento para un comprimido recubierto con película, por ejemplo, el contenido de PEG es preferiblemente aproximadamente 5 - aproximadamente 30% en peso, especialmente aproximadamente 10 - 25% en peso, más preferiblemente aproximadamente 10 - aproximadamente 20% en peso, del agente de recubrimiento.

Ácido orgánico de cadena (componente IV)

5 En la preparación sólida de la presente invención, se utiliza óxido de titanio para protección. Sin embargo, es sabido que, dado que el óxido de titanio tiene una fuerte acción de oxidación como se mencionó anteriormente, cuando un agente de recubrimiento que contiene un agente de protección contra la luz tal como óxido de titanio y un plastificante tal como, por ejemplo, polietilenglicol, se aplica a un comprimido que contiene un fármaco durante la formulación de una preparación de un fármaco inestable a la luz, el comprimido recubierto con película obtenido se  
10 torna inferior al comprimido antes de un tratamiento de recubrimiento en la estabilidad a la luz. La presente invención suprime eficazmente, sin disminuir la productividad durante el recubrimiento con película, la generación de un producto descompuesto durante una irradiación de luz añadiendo un ácido orgánico, particularmente un ácido orgánico de cadena, junto con óxido de titanio a, por ejemplo, una preparación sólida tal como un agente de recubrimiento con película. El ácido orgánico de cadena es ácido fumárico. El ácido orgánico de cadena tiene  
15 preferiblemente un pH de 6,0 o menos cuando se disuelve o dispersa en agua.

El pH de un ácido orgánico de cadena se mide bajo las siguientes condiciones. Para ser específicos, el pH de una solución o dispersión acuosa obtenida disolviendo o dispersando una diana objeto de medición en agua a 1% en peso/volumen se mide a 25°C con un medidor del pH disponible en el mercado.

20 El contenido (%) del ácido orgánico de cadena en la totalidad de la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente 0,1 - 20% (más preferiblemente 0,1 - 19%), más preferiblemente 1 - 10%, preferiblemente de manera particular 2 - 10%. En otra realización, es 0,01 - 50%, preferiblemente 0,05 - 19%, más preferiblemente 0,1 - 10%.

25 Cuando se produce la composición farmacéutica de la presente invención, el "ácido orgánico de cadena" puede añadirse como un polvo en una etapa de granulación o una etapa de mezcla. Además, un ácido orgánico de cadena puede pulverizarse disolviendo o dispersando en una solución aglutinante en la etapa de granulación o en una solución para recubrimiento con película en una etapa de recubrimiento con película.

30 La preparación sólida que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo de la presente invención tiene baja toxicidad, y puede administrarse de manera segura por vía oral o parenteral (p.ej., administración tópica, rectal e intravenosa) como esté o en la forma de una composición farmacéutica que contenga un vehículo farmacológicamente aceptable según un método conocido *per se*, por ejemplo, como preparaciones tales como comprimido (núcleo de comprimido, comprimido recubierto con azúcar y comprimido recubierto con película), polvo, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda), comprimidos de disgregación oral, supositorio y preparación de liberación sostenida. La composición farmacéutica de la presente invención se administra preferiblemente como una preparación oral tal como un comprimido, gránulo y cápsula. De estos, son preferibles un comprimido y una cápsula,  
35 y se prefieren especialmente un comprimido recubierto con azúcar y un comprimido recubierto con película.

40 Los ejemplos del vehículo farmacológicamente aceptable que puede utilizarse para la producción de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen diversas sustancias excipientes orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Por ejemplo, pueden mencionarse carga, lubricante, aglutinante, disgregante, polímero soluble en agua y sal inorgánica básica para preparaciones sólidas; disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente amortiguador y agente suavizante para preparación líquida. Donde sea necesario, también pueden utilizarse aditivos generales tales como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante, agente de espumación y aroma.

La composición farmacéutica de la presente invención no tiene que contener un agente amargante.

45 Ahora, como una realización de la presente invención, se explica en lo que sigue un ejemplo en donde una preparación sólida que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, óxido de titanio, un plastificante y un ácido orgánico de cadena, como se explicó anteriormente, se aplica a un comprimido recubierto con película. El comprimido recubierto con película se obtiene recubriendo un núcleo de comprimido (núcleo) que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo con una capa de recubrimiento de película que comprende el siguiente polímero para recubrimiento con película. De manera general, el núcleo contiene un ingrediente farmacéuticamente  
50 activo, pero tanto el núcleo o/y una capa de recubrimiento con película pueden contener óxido de titanio, un ácido orgánico de cadena y un plastificante. Particularmente, una capa de recubrimiento con película contiene preferiblemente óxido de titanio y un plastificante. Además, un material del núcleo que contiene un ácido orgánico de cadena y una capa que contiene un ingrediente activo no necesitan ser separados por una capa de separación.

55 Una solución para recubrimiento con película se pulveriza sobre una preparación sólida (preferiblemente, un comprimido, más preferiblemente un comprimido elíptico o redondo), y se seca según sea necesario. La "solución para recubrimiento con película" se prepara, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo un polímero para recubrimiento con película en un disolvente. La solución para recubrimiento con película puede contener además, por ejemplo, un colorante (preferiblemente, trióxido de dihierro y óxido férrico amarillo), un agente de protección

5 contra la luz (preferiblemente, óxido de titanio). Los ejemplos del “polímero para recubrimiento con película” incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, resina acrílica (por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico – ácido acrílico, copolímero de aminoalquilmetacrilato), goma laca, poli(acetatoftalato de vinilo), goma arábiga, acetatoftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa. Los ejemplos del “disolvente” incluyen agua, alcoholes (p.ej., etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico y metanol), acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, hexano, tolueno y heptano. La cantidad del “polímero para recubrimiento con película” a ser utilizada puede seleccionarse según el tipo de la preparación sólida y, cuando la preparación sólida sea un comprimido, esta es, por ejemplo, aproximadamente 0,5 - 10% en peso de un comprimido. La temperatura de pulverización es generalmente 10 25 - 80°C, el tiempo de pulverización es generalmente 5 min - 24 h, y las condiciones de secado son generalmente 30 - 80°C durante aproximadamente 1 min - 24 h. La capa de recubrimiento con película de la presente invención puede formarse a una relación de generalmente 1 - 10 partes en peso, preferiblemente 2 - 6 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida (preferiblemente un comprimido, más preferiblemente un comprimido elíptico o redondo) de la presente invención.

15 La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una preparación para administración oral (comprimido recubierto con película), por ejemplo, añadiendo, donde sea necesario, un excipiente al componente I y componente IV mencionados anteriormente para dar un polvo granulado, añadiendo, donde sea necesario, por ejemplo un aglutinante, un disgregante o un lubricante a los mismos, comprimiendo la mezcla obtenida por un método conocido *per se* y, donde sea necesario, recubriendo el comprimido por un método conocido 20 *per se* para enmascarar el sabor, recubrimiento entérico o liberación sostenida.

El núcleo del comprimido de la composición farmacéutica de la presente invención puede obtenerse añadiendo un excipiente y el componente IV (ácido orgánico de cadena) mencionado anteriormente al componente I (ingrediente farmacéuticamente activo) mencionado anteriormente, añadiendo, donde sea necesario, un aglutinante, tamizando 25 el polvo granulado obtenido, añadiendo, donde sea necesario, un disgregante y, donde sea necesario, un lubricante, mezclando la mezcla, y comprimiendo con punzón el polvo mezclado obtenido. El núcleo del comprimido obtenido puede formularse en un comprimido recubierto con película de la composición farmacéutica de la presente invención recubriendo el núcleo del comprimido por un método conocido *per se*.

Puede añadirse un aglutinante pulverizando una solución acuosa del mismo.

30 El recubrimiento por un método conocido *per se* incluye, por ejemplo, preparar por separado una solución para recubrimiento utilizando, por ejemplo, un dispersador o máquina para agitación por medio de hélice, y pulverizando y recubriendo la solución sobre comprimidos cargados en una máquina para recubrimiento con película.

Como “excipiente”, se prefiere un excipiente que tenga pH 4,5 o superior cuando se disuelva o disperse en agua.

35 Los ejemplos de tales excipientes incluyen manitol, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón de maíz, óxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) y ácido silícico anhidro ligero. Estos excipientes pueden utilizarse en solitario o pueden utilizarse dos o más tipos de los mismos en combinación. De estos, como excipiente, son preferibles manitol, hidroxipropilcelulosa y celulosa cristalina.

Los ejemplos del “aglutinante” incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pululano e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

40 Los ejemplos del “disgregante” incluyen (1) crospovidona, (2) disgregantes denominados superdisgregantes, tales como croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Kasei) y carmelosa cálcica (Gotoku Yakuhin), (3) carboximetilalmidón sódico (p.ej., fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (p.ej., fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) almidón de maíz. La “crospovidona” puede ser cualquier polímero reticulado que tenga un nombre químico de homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluyendo 45 polivinilpolipirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona. Ejemplos específicos de los mismos incluyen Kollidon CL (fabricado por BASF), Polyplasdone XL (fabricado por ISP), Polyplasdone XL-10 (fabricado por ISP) y Polyplasdone INF-10 (fabricado por ISP).

Los ejemplos del “lubricante” incluyen estearato de magnesio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico.

50 La composición farmacéutica de la presente invención es superior en la estabilidad durante la irradiación de luz.

### Ejemplos

La presente invención se explica en más detalle en lo que sigue haciendo referencia a Ejemplos Comparativos, Ejemplos y Ejemplos Experimentales, que no deben considerarse limitativos. En las formulaciones descritas como 55 Ejemplos, se utilizaron productos compatibles con la Farmacopea y productos compatibles con los Excipientes Farmacéuticos Japoneses como los componentes que no son el ingrediente activo (aditivos). En los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, se utilizaron productos compatibles con Japanese Pharmacopoeia 15th Edition

o Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 como aditivos de preparación (p.ej., lactosa, D-manitol, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa cristalina).

A menos que se especifique lo contrario, % significa, en lo que sigue, % en peso.

5 La preparación sólida de la presente invención que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo como se define en la reivindicación 1, óxido de titanio, un plastificante y un ácido orgánico de cadena, en donde el ácido orgánico de cadena es ácido fumárico, se evaluó en cuanto a la estabilidad durante la irradiación de luz. Los resultados se explican ahora mediante los Ejemplos 45 - 71 y los Ejemplos Comparativos 7 - 9.

Ejemplo 45 (muestra 51)

10 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía fumarato de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (en lo sucesivo denominado compuesto A) se produjo como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 53.

15 Esto es, el compuesto A (24,340 g), manitol (4.350,2 g) y celulosa cristalina (540,1 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,1 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,1 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado (Lote 1).

20 El compuesto A (24,341 g), manitol (4.350,0 g) y celulosa cristalina (540,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,1 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado (Lote 2).

25 Los polvos de tamaño determinado (Lote 1 y Lote 2, 8.460,0 g), croscarmelosa sódica (450,0 g) y estearato de magnesio (90,007 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-60S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (AQUARIUS 08242L2JI, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleo del comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 53]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 51)

	composición	cantidad (mg)
30	1) compuesto A*	1,336
	2) manitol	241,664
	3) celulosa cristalina	30
	4) hidroxipropilcelulosa	9
	5) croscarmelosa sódica	15
35	6) estearato de magnesio	3
	total	300,0

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

Ejemplo 46 (muestra 52) (Referencia)

40 Los comprimidos simples (núcleo de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 45 (muestra 51, 30,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (65,9 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 54. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad de xenón (xenón fade meter) (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

[Tabla 54]

Composición de solución acuosa para recubrimiento con película

	composición	cantidad (mg)
	1) hipromelosa	8,8
5	2) macrogol 6000	2
	3) óxido de titanio	1
	4) trióxido de dihierro	0,2
	5) agua purificada	108
	total	120,0

10 Ejemplo 47 (muestra 53)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 45 (muestra 51, 30,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (66,2 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 55. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y las muestras protegidas con papel aluminio y muestras no protegidas se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h).

15 [Tabla 55]

Composición de solución acuosa para recubrimiento con película

	composición	cantidad (mg)
	1) hipromelosa	8,595
	2) macrogol 6000	1,953
	3) óxido de titanio	0,977
	4) trióxido de dihierro	0,195
25	5) ácido fumárico	0,28
	6) agua purificada	108
	total	120,0

Ejemplo 48 (muestra 54)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 45 (muestra 51, 30,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (75,1 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 56. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad de xenón (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

35

[Tabla 56]

Composición de solución acuosa para recubrimiento con película

	composición	cantidad (mg)
	1) hipromelosa	8,389
5	2) macrogol 6000	1,907
	3) óxido de titanio	0,953
	4) trióxido de dihierro	0,191
	5) ácido fumárico	0,56
	6) agua purificada	108
10	total	120,0

Ejemplo 49 (muestra 55)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto A se produjo como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 57.

15 Esto es, el compuesto A (2,4074 g), manitol (432,3 g), celulosa cristalina (54,0 g) y ácido fumárico (2,70 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (270,0 g) de hidroxipropilcelulosa (16,2 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1.000  $\mu\text{m}$ ) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (22,50 g) y estearato de magnesio (4,5011 g) al polvo de tamaño determinado (423,0 g), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mm $\phi$  para dar comprimidos simples (núcleo de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 57]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 55)

	composición	cantidad (mg)
	1) compuesto A*	1,336
	2) manitol	240,164
	3) celulosa cristalina	30
	4) hidroxipropilcelulosa	9
30	5) ácido fumárico	1,5
	6) croscarmelosa sódica	15
	7) estearato de magnesio	3
	total	300,0

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

35 Ejemplo 50 (muestra 56)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto A se produjo como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 58.

40 Esto es, el compuesto A (2,4080 g), manitol (429,6 g), celulosa cristalina (54,0 g) y ácido fumárico (5,40 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (270,0 g) de hidroxipropilcelulosa (16,2 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1.000  $\mu\text{m}$ ) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (22,50 g) y estearato de magnesio (4,5012 g) al polvo de tamaño determinado (423,0 g), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos

(COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleo de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 58]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 56)

5	composición	cantidad (mg)
	1) compuesto A*	1,336
	2) manitol	238,664
	3) celulosa cristalina	30
	4) hidroxipropilcelulosa	9
10	5) ácido fumárico	3
	6) croscarmelosa sódica	15
	7) estearato de magnesio	3
	total	300,0

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

#### 15 Ejemplo 51 (muestra 57)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto A se produjo como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 59.

20 Esto es, el compuesto A (2,4095 g), manitol (422,4 g), celulosa cristalina (54,0 g) y ácido fumárico (12,60 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (270,0 g) de hidroxipropilcelulosa (16,2 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1.000 μm) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (22,50 g) y estearato de magnesio (4,5017 g) al polvo de tamaño determinado (423,0 g), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos  
25 (COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 59]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 57)

30	composición	cantidad (mg)
	1) compuesto A*	1,336
	2) manitol	234,664
	3) celulosa cristalina	30
	4) hidroxipropilcelulosa	9
	5) ácido fumárico	7
35	6) croscarmelosa sódica	15
	7) estearato de magnesio	3
	total	300,0

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

#### Ejemplo 52 (muestra 58)

40 Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 49 (muestra 55, 100,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una

solución para recubrimiento con película (49,2 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 60. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad de xenón (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

5 [Tabla 60]

Composición de solución acuosa para recubrimiento con película

	<u>composición</u>	<u>cantidad (mg)</u>
	1) hipromelosa	8,8
	2) macrogol 6000	2
10	3) óxido de titanio	1
	4) trióxido de dihierro	0,2
	<u>5) agua purificada</u>	<u>108</u>
	total	120,0

Ejemplo 53 (muestra 59)

15 Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 50 (muestra 56, 100,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (61,4 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 61. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad de xenón (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

20 [Tabla 61]

Composición de solución para recubrimiento con película acuosa

	<u>composición</u>	<u>cantidad (mg)</u>
25	1) hipromelosa	8,8
	2) macrogol 6000	2
	3) óxido de titanio	1
	4) trióxido de dihierro	0,2
	<u>5) agua purificada</u>	<u>108</u>
30	total	120,0

Ejemplo 54 (muestra 60)

35 Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 51 (muestra 57, 100,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (59,5 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 62. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad de xenón (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

[Tabla 62]

Composición de solución acuosa para recubrimiento con película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	8,8
5 2) macrogol 6000	2
3) óxido de titanio	1
4) trióxido de dihierro	0,2
<u>5) agua purificada</u>	<u>108</u>
total	120,0

10 Ejemplo Comparativo 7 (muestra 61)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto A se produjo como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 63.

15 Esto es, el compuesto A (24,491 g), manitol (4.350,0 g) y celulosa cristalina (540,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.230,0 g), croscarmelosa sódica (225,0 g) y estearato de magnesio (45,007 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 63]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 61)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A*	1,336
2) manitol	241,664
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
30 5) croscarmelosa sódica	15
<u>6) estearato de magnesio</u>	<u>3</u>
total	300,0

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

Ejemplo Comparativo 8 (muestra 62)

35 Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo Comparativo 7 (muestra 61, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1372,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 64. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en una placa petri de plástico (recipiente de 45 muestras, fabricado por Shinwa Kagaku), y se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad de xenón (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

40

[Tabla 64]

Composición de solución acuosa para recubrimiento con película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
5 2) óxido de titanio	1
3) trióxido de dihierro	0,2
4) <u>agua purificada</u>	<u>108</u>
total	120,0

Ejemplo 55 (muestra 63)

- 10 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 65.

15 Esto es, el compuesto A (641,28 g), manitol (3.503,52 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 6,5 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 110 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 114,4 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

[Tabla 65]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	13,36
2) manitol	72,99
3) celulosa cristalina	11
4) hidroxipropilcelulosa	3,3
5) ácido fumárico	2,75
6) croscarmelosa sódica	5,5
7) estearato de magnesio	1,1
total	110,0

[Tabla 66]

composición de solución acuosa para recubrimiento con película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,6
2) macrogol 6000	1,5
3) óxido de titanio	0,75
4) óxido férrico amarillo	0,075
5) trióxido de dihierro	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

Ejemplo 56 (muestra 64)

5 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 67.

10 Esto es, el compuesto A (641,28 g), manitol (3.503,52 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 7 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 165 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 171,6 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

20 [Tabla 67]

composición de comprimido simple (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	20,04
2) manitol	109,485
3) celulosa cristalina	16,5
4) hidroxipropilcelulosa	4,95
5) ácido fumárico	4,125
6) croscarmelosa sódica	8,25
7) estearato de magnesio	1,65
total	165,0

Ejemplo 57 (muestra 65)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación

de composición mostrada en la Tabla 68.

5 Esto es, el compuesto A (641,28 g), manitol (3.503,52 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9,5 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 330 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 343,2 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

[Tabla 68]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	40,08
2) manitol	218,97
3) celulosa cristalina	33
4) hidroxipropilcelulosa	9,9
5) ácido fumárico	8,25
6) croscarmelosa sódica	16,5
7) estearato de magnesio	3,3
total	330,0

Ejemplo 58 (muestra 66)

20 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 69.

25 Esto es, el compuesto A (641,28 g), manitol (3.503,52 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime en una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 14×8 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 440 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 457,6 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

35

[Tabla 69]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	53,44
2) manitol	291,96
3) celulosa cristalina	44
4) hidroxipropilcelulosa	13,2
5) ácido fumárico	11
6) croscarmelosa sódica	22
7) estearato de magnesio	4,4
total	440

Ejemplo 59 (muestra 67)

5 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 70.

10 Esto es, el compuesto A (881,76 g), manitol (3.263,04 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 6,5 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 120 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 124,8 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

20 [Tabla 70]

composición de comprimido simple (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	20,04
2) manitol	74,16
3) celulosa cristalina	12
4) hidroxipropilcelulosa	3,6
5) ácido fumárico	3
6) croscarmelosa sódica	6
7) estearato de magnesio	1,2
total	120

## Ejemplo 60 (muestra 68)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 71.

5 Esto es, el compuesto A (881,76 g), manitol (3.263,04 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 7 mm $\phi$  para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 160 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 166,4 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

[Tabla 71]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	26,72
2) manitol	98,88
3) celulosa cristalina	16
4) hidroxipropilcelulosa	4,8
5) ácido fumárico	4
6) croscarmelosa sódica	8
7) estearato de magnesio	1,6
total	160

## 20 Ejemplo 61 (muestra 69)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 72.

25 Esto es, el compuesto A (881,76 g), manitol (3.263,04 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime en una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 8 mm $\phi$  para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 240 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 249,6 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1.380 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

[Tabla 72]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	40,08
2) manitol	148,32
3) celulosa cristalina	24
4) hidroxipropilcelulosa	7,2
5) ácido fumárico	6
6) croscarmelosa sódica	12
7) estearato de magnesio	2,4
total	240

Ejemplo 62 (muestra 70)

5 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 73.

10 Esto es, el compuesto A (881,76 g), manitol (3.263,04 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9,5 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 320 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 332,8 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1380 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

20 [Tabla 73]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	53,44
2) manitol	197,76
3) celulosa cristalina	32
4) hidroxipropilcelulosa	9,6
5) ácido fumárico	8
6) croscarmelosa sódica	16
7) estearato de magnesio	3,2
total	320

## Ejemplo 63 (muestra 71)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produce como sigue en la relación de composición mostrada en la Tabla 74.

5 Esto es, el compuesto A (961,92 g), manitol (3.182,88 g), ácido fumárico (132,0 g) y celulosa cristalina (528,0 g) se colocan en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalienta y se mezcla. La mezcla se granula mientras se pulveriza una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.653,0 g) se hace pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.342,8 g), croscarmelosa sódica (231,0 g) y estearato de magnesio 10 (46,2 g) se colocan en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclan para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprime mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 8 mm $\phi$  para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 220 mg por comprimido). Los comprimidos simples obtenidos (núcleos de comprimido, 3.300,0 g) se colocan en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtienen comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 228,8 mg por comprimido) mientras se pulveriza una solución para recubrimiento con película (1380 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 66.

[Tabla 74]

composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	40,08
2) manitol	132,62
3) celulosa cristalina	22
4) hidroxipropilcelulosa	6,6
5) ácido fumárico	5,5
6) croscarmelosa sódica	11
7) estearato de magnesio	2,2
total	220

## 20 Ejemplo 64 (muestra 72)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 12 (detallado a continuación) (muestra 14, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.480,9 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 29 (mostrada a continuación). Los comprimidos recubiertos con película 25 obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

## Ejemplo 12 (muestra 14)

30 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 14.

Esto es, el compuesto A (80,890 g), manitol (4.065,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.550,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio 35 (45,10 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en el mismo para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un

punzón de 8 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 220 mg por comprimido).

[Tabla 14]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto A (muestra 14)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A*	3,34
2) manitol	169,36
3) celulosa cristalina	22
4) hidroxipropilcelulosa	6,6
5) ácido fumárico	5,5
6) croscarmelosa sódica	11
7) estearato de magnesio	2,2
total	220,0

5 \* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

[Tabla 29]

Composición de solución acuosa para recubrimiento de película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,6
10 2) macrogol 6000	1,5
3) óxido de titanio	0,75
4) óxido férrico amarillo	0,075
4) trióxido de dihierro	0,075
5) agua purificada	81
15 total	90,0

Ejemplo 65 (muestra 73)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 13 (detallado a continuación) (muestra 15, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.501,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 30 (mostrada a continuación). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

Ejemplo 13 (muestra 15)

25 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 15.

Esto es, el compuesto A (161,8 g), manitol (3.984,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.550,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,1 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en el mismo para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un

punzón de 8 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 220 mg por comprimido).

[Tabla 15]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto A (muestra 15)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A*	6,68
2) manitol	166,02
3) celulosa cristalina	22
4) hidroxipropilcelulosa	6,6
5) ácido fumárico	5,5
6) croscarmelosa sódica	11
7) estearato de magnesio	2,2
total	220,0

5 \* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

[Tabla 30]

Composición de solución acuosa para recubrimiento de película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,6
10 2) macrogol 6000	1,5
3) óxido de titanio	0,75
4) óxido férrico amarillo	0,075
4) trióxido de dihierro	0,075
5) agua purificada	81
15 total	90,0

Ejemplo 66 (muestra 74)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 14 (detallado a continuación) (muestra 16, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.514,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 31 (mostrada a continuación). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

Ejemplo 14 (muestra 16)

25 Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 16.

Esto es, el compuesto A (323,5 g), manitol (3.824,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.550,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,1 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en el mismo para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un

punzón de 8 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 220 mg por comprimido).

[Tabla 16]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto A (muestra 16)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A*	13,36
2) manitol	159,34
3) celulosa cristalina	22
4) hidroxipropilcelulosa	6,6
5) ácido fumárico	5,5
6) croscarmelosa sódica	11
7) estearato de magnesio	2,2
total	220,0

5

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

[Tabla 31]

Composición de solución acuosa para recubrimiento de película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,6
2) macrogol 6000	1,5
3) óxido de titanio	0,75
4) óxido férrico amarillo	0,075
5) trióxido de dihierro	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

10

Ejemplo 67 (muestra 75)

20

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 15 (detallado a continuación) (muestra 17, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.374,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 32 (mostrada a continuación). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

25

Ejemplo 15 (muestra 17)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 17.

30

Esto es, el compuesto A (647,1 g), manitol (3.504,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.550,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,1 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho),

y se mezclaron en el mismo para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 8 mm $\phi$  para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 220 mg por comprimido).

[Tabla 17]

5 Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto A (muestra 17)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A*	26,72
2) manitol	145,98
3) celulosa cristalina	22
4) hidroxipropilcelulosa	6,6
5) ácido fumárico	5,5
6) croscarmelosa sódica	11
7) estearato de magnesio	2,2
total	220,0

\* Donde fue necesario, el contenido se corrigió utilizando manitol como componente de ajuste.

[Tabla 32]

Composición de solución acuosa para recubrimiento de película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,6
2) macrogol 6000	1,5
3) óxido de titanio	0,75
4) óxido férrico amarillo	0,075
5) trióxido de dihierro	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

Ejemplo Comparativo 9 (muestra 76)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo Comparativo 3 (detallado a continuación) (muestra 33, 200,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-200, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (96,8 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 34 (mostrada a continuación). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

Ejemplo Comparativo 3 (muestra 33)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina (en lo sucesivo a ser denominado compuesto B) se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 33.

Esto es, el compuesto B (2,680 g), manitol (483,320 g), celulosa cristalina (60,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (300,0 g) de hidroxipropilcelulosa (18,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1.000  $\mu$ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (27,00 g) y estearato de magnesio (5,400 g) al polvo de tamaño determinado (507,6 g) y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se

comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 33]

5 Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	1,340
2) manitol	241,66
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) croscarmelosa sódica	15
6) estearato de magnesio	3
<b>total</b>	<b>300,0</b>

[Tabla 34]

Composición de solución acuosa para recubrimiento de película

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	8,8
2) polietilenglicol	2
3) óxido de titanio	1
4) trióxido de dihierro	0,2
5) agua purificada	108
<b>total</b>	<b>120,0</b>

Ejemplo 68 (muestra 77)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 31 (detallado a continuación) (muestra 35, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.432,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 34. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

Ejemplo 31 (muestra 35)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto B se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 35.

Esto es, el compuesto B (24,54 g), manitol (4.223,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.230,0 g), croscarmelosa sódica (225,0 g) y estearato de magnesio (45,0 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimó mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 35]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	1,340
2) manitol	234,66
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	7
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 69 (muestra 78)

- 5 Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 35 (detallado a continuación) (muestra 39, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 156 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.470,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 37 (mostrada a continuación). Los comprimidos recubiertos con película  
10 obtenidos se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

Ejemplo 35 (muestra 39)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto B se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 38.

- 15 Esto es, el compuesto B (24,54 g), manitol (4.223,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño  
20 determinado. El polvo de tamaño determinado (4.230,0 g), croscarmelosa sódica (225,0 g) y estearato de magnesio (45,00 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimó mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 7 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 150 mg por comprimido).

25 [Tabla 38]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	0,67
2) manitol	117,33
3) celulosa cristalina	15
4) hidroxipropilcelulosa	4,5
5) ácido fumárico	3,5
6) croscarmelosa sódica	7,5
7) estearato de magnesio	1,5
total	150,0

[Tabla 37]

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	4,47
2) macrogol 6000	1,02
5 3) óxido de titanio	0,508
4) óxido férrico amarillo	0,051
5) trióxido de dihierro	0,051
6) agua purificada	54,9
total	61,0

10 Ejemplo 70 (muestra 79)

Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 37 (detallado a continuación) (muestra 41, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.425,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 37. Los comprimidos recubiertos con película se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

Ejemplo 37 (muestra 41)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto B se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 39.

20 Esto es, el compuesto B (245,4 g), manitol (4.003,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.230,0 g), croscarmelosa sódica (225,0 g) y estearato de magnesio (45,00 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 300 mg por comprimido).

30 [Tabla 39]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	13,4
2) manitol	222,6
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	7
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 71 (muestra 80)

35 Los comprimidos simples (núcleos de comprimido) obtenidos en el Ejemplo 39 (detallado a continuación) (muestra 43, 3.300,0 g) se colocaron en una máquina para recubrimiento con película (DRC-500, producida por POWREX

CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una solución para recubrimiento con película (1.417,2 g) que tenía la relación de composición mostrada en la Tabla 37. Los comprimidos recubiertos con película se expusieron a luz de xenón (1.200.000 Lux/h) por un medidor de pérdida de la intensidad (SX75, fabricado por Suga Test Instruments).

#### 5 Ejemplo 39 (muestra 43)

Un comprimido simple (núcleo de comprimido) que contenía el compuesto B se produjo como sigue en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 40.

10 Esto es, el compuesto B (981,5 g), manitol (3.267,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un secador y granulador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2.700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4.568,0 g) se hizo pasar a través de un molino powermill (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4.230,0 g), croscarmelosa sódica (225,0 g) y estearato de magnesio (45,00 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimó mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mm $\phi$  para dar comprimidos simples (núcleos de comprimido, 300 mg por comprimido).

[Tabla 40]

Composición de comprimido simple (núcleo de comprimido) que contiene compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	53,6
2) manitol	182,4
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	7
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

20

Ejemplo Experimental 5 (método de medición de productos descompuestos)

25 Los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 46 - 48, Ejemplos 52 - 54, Ejemplos 64 - 67 y Ejemplo Comparativo 8 se examinaron en cuanto a la producción del producto descompuesto del compuesto A, antes de la irradiación con luz de xenón y después de la irradiación con luz de xenón. El producto descompuesto U-6 se midió extrayendo los comprimidos con 0,05 mol/l de mezcla (19:1) de ácido fosfórico/MeCN o mezcla (19:1) de agua/MeCN por HPLC. Las condiciones de ensayo por HPLC son las presentadas a continuación.

detector: espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de la medición: 230 nm)

columna: CAPCELL PAK C18 MGII, 3  $\mu$ m, 4,6 mm i.d.  $\times$  150 mm (fabricada por Shiseido Co., Ltd.)

temperatura de columna: temperatura fijada a alrededor de 25°C

30 fase móvil A: 0,05 mol/l de mezcla (95:5) de tampón fosfato de sodio (pH 6,0)/acetonitrilo

fase móvil B: 0,05 mol/l de mezcla (40:60) de tampón fosfato de sodio (pH 6,0)/acetonitrilo

administración de la fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B como sigue.

[Tabla 75]

tiempo (min.) después de la inyección	fase móvil A (%)	fase móvil B (%)
0	100	0
10	80	20
60	70	30
110	0	100
110,1	100	0
120	100	0

intervalo de medición del área de pico: 110 min

Resultados del experimento 6

- 5 El producto descompuesto del compuesto A U-6 (tiempo de retención relativo: aproximadamente 0,7) y otros productos descompuestos se midieron antes de la irradiación con luz de xenón y después de la irradiación con luz de xenón, y los resultados de los productos descompuestos totales se muestran en la Tabla 76.

[Tabla 76]

muestra	adición de PEG a la parte de la película	Concentración de compuesto (%)	concentración de ácido orgánico (%)		producto descompuesto total (%)	
			parte del núcleo del comprimido	parte de la película	antes de la irradiación con luz de xenón	después de la irradiación con luz de xenón
muestra 52	añadido	0,4	0	0	0,70	1,59
muestra 53	añadido	0,4	0	2,3	0,71	1,05
muestra 54	añadido	0,4	0	4,7	0,85	0,84
muestra 58	añadido	0,4	0,5	0	0,84	1,15
muestra 59	añadido	0,4	1,0	0	0,85	1,03
muestra 60	añadido	0,4	2,3	0	0,83	0,92
muestra 72	añadido	1,5	2,5	0	0,74	0,76
muestra 73	añadido	3,0	2,5	0	0,71	0,73
muestra 74	añadido	6,1	2,5	0	0,79	0,74
muestra 75	añadido	12,1	2,5	0	0,68	0,70
muestra 62 Ejemplo Comparativo	no añadido	0,4	0	0	1,00	1,12

- 10 \* concentración de ácido orgánico (%) de la parte del núcleo del comprimido = (masa del ácido orgánico contenida en la parte del núcleo del comprimido/masa del núcleo del comprimido)×100

\* concentración de ácido orgánico (%) de la parte de la película = (masa del ácido orgánico contenida en la parte de la película/masa de la película)×100

\* concentración del compuesto (%) = (peso del compuesto añadido/peso del núcleo del comprimido)×100

Incluso cuando se añadió PEG al componente para recubrimiento con película, se suprimió la producción de un producto descompuesto, después de la irradiación de luz, por la adición de un ácido orgánico.

5 Incluso cuando se añadió ácido orgánico a la parte del núcleo del comprimido o a la parte de la película, se observó un efecto de supresión del producto descompuesto. Cuando se añadió a la parte del núcleo del comprimido, se observó una supresión notable, con 2,3% o superior. Cuando se añadió a la parte de la película, se observó una supresión notable con 4,7% o superior.

Incluso cuando se añadió PEG a un componente para recubrimiento con película, se logró una estabilización a un nivel igual a o superior a la lograda en ausencia de PEG, por la adición de un ácido orgánico.

10 Dado que la producción de un producto descompuesto puede suprimirse por la adición de un ácido orgánico, la supresión del cambio en la apariencia después de la irradiación de luz es lo suficientemente predecible. Por lo tanto, puede proporcionarse una composición farmacéutica de alta calidad superior en estabilidad a la luz.

Ejemplo Experimental 6 (método de medición de productos descompuestos)

15 El comprimido recubierto con película (muestra 76) obtenido en el Ejemplo Comparativo 9 se examinó en cuanto a la producción del producto descompuesto total del compuesto B antes de la irradiación con luz de xenón y después de la irradiación con luz de xenón. El producto descompuesto se midió extrayendo el comprimido con una mezcla de agua/MeCN (1:3) por HPLC. Las condiciones de ensayo por HPLC son como sigue.

detector: espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de la medición: 230 nm)

columna: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 µm, 4,6 mm i.d.×100 mm (fabricada por Shiseido Co., Ltd.)

temperatura de columna: temperatura fijada a alrededor de 40°C

20 fase móvil A: 0,05 mol/l de mezcla (9:1) de tampón de fosfato de sodio (pH 7,0)/acetonitrilo

fase móvil B: 0,05 mol/l de mezcla (2:3) de tampón de fosfato de sodio (pH 7,0)/acetonitrilo

administración de la fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B como sigue.

[Tabla 77]

tiempo (min) después de la inyección	fase móvil A (%)	fase móvil B (%)
0	100	0
100	0	100
100,1	100	0
110	100	0

intervalo de medición del área de pico: 100 min

25

Ejemplo Experimental 7 (método de medición de producto descompuesto)

30 Los comprimidos recubiertos con película obtenidos en los Ejemplos 68 - 71 (muestras 77, 78, 79 y 80) se examinaron en cuanto a la producción de producto descompuesto total del compuesto B antes de la irradiación con luz de xenón y después de la irradiación con luz de xenón. Los productos descompuestos se midieron extrayendo los comprimidos con una mezcla de agua/MeCN (1:3) por HPLC. Las condiciones de ensayo por HPLC son como sigue.

detector: espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de la medición: 230 nm)

columna: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 µm, 4,6 mm i.d.×100 mm (fabricada por Shiseido Co., Ltd.)

temperatura de columna: temperatura fijada a alrededor de 40°C

35 fase móvil A: 0,03 mol/l de mezcla (9:1) de tampón de fosfato de sodio (pH 7,0)/acetonitrilo

fase móvil B: 0,03 mol/l de mezcla (2:3) de tampón de fosfato de sodio (pH 7,0)/acetonitrilo

administración de la fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B como sigue.

[Tabla 78]

tiempo (min.) después de la inyección	fase móvil A (%)	fase móvil B (%)
0	100	0
100	0	100
100,1	100	0
110	100	0

intervalo de medición del área de pico: 100 min

## 5 Resultados del experimento 7

Los productos descompuestos de los comprimidos recubiertos con película se midieron antes de la irradiación con luz de xenón y después de la irradiación con luz de xenón, y los resultados de los productos descompuestos totales se muestran en la Tabla 79. Productos descompuestos después de la irradiación con luz de xenón

muestra	núcleo de comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto (%)	concentración de ácido orgánico (%)		antes de la conservación	después de la conservación
			parte del núcleo de comprimido	parte de la película	producto descompuesto total (%)	producto descompuesto total (%)
muestra 76 (control por comparación)	comprimido recubierto con película	0,4	0	0	2,45	2,87
muestra 77	comprimido recubierto con película	0,4	2,3	0	2,36	2,65
muestra 78	comprimido recubierto con película	0,4	2,3	0	2,33	2,55
muestra 79	comprimido recubierto con película	4,5	2,3	0	2,23	2,24
muestra 80	comprimido recubierto con película	17,9	2,3	0	2,25	2,29

10 Dado que la producción de un producto descompuesto puede suprimirse mediante la adición de un ácido orgánico, a saber, ácido fumárico, la supresión del cambio en la apariencia después de la irradiación de luz es lo suficientemente predecible. Por lo tanto, puede proporcionarse una composición farmacéutica de alta calidad superior en la estabilidad a la luz.

### Aplicabilidad industrial

15 Según la presente invención, se proporciona una preparación sólida mejorada en la estabilidad de un ingrediente activo a la irradiación de luz. Para ser específicos, puede proporcionarse una preparación sólida estable a la irradiación de luz, cuando el ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la preparación sólida es expuesto a la luz, protegiéndolo de la luz y suprimiendo un aumento en un producto descompuesto.

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida mejorada en la estabilidad durante la irradiación de luz, que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, óxido de titanio, un plastificante y un ácido orgánico de cadena, en donde el ácido orgánico de cadena es ácido fumárico, y en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es 1-{5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-il)sulfonil}-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal de la misma, o N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma.
- 5 2. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el plastificante se representa por la fórmula
- $$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$$
- (n=un número entero de 2 - 870).
- 10 3. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el plastificante es polietilenglicol (PEG).
4. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico de cadena tiene pH 6,0 o menor cuando se disuelve o dispersa en agua.
5. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico de cadena tiene una constante de disociación ácida (pKa) de un complejo de protones de 4,0 o menor cuando se disuelve o dispersa en agua.
- 15 6. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el contenido (%) del ácido orgánico de cadena es 0,01 - 50% en peso.
7. Un método para estabilizar una preparación sólida que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, óxido de titanio y un plastificante durante la irradiación de luz, que comprende añadir un ácido orgánico de cadena a la preparación sólida, en donde el ácido orgánico de cadena es ácido fumárico y el ingrediente farmacéuticamente activo es 1-{5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-il)sulfonil}-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal de la misma, o N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metanamina, o una sal de la misma.
- 20