

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 592**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14	(2006.01) A61K 31/4427	(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 47/02	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 9/28	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2009** **PCT/JP2009/063708**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010** **WO10013823**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009** **E 09788013 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 2309985**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

28.07.2008 JP 2008194219

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

28.05.2018

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:

HIRAISHI, YASUHIRO y
NONOMURA, MUNEO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 669 592 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

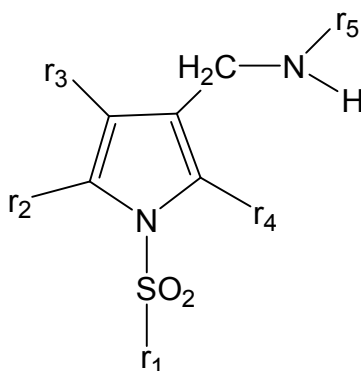
Composición farmacéutica

Campo técnico de la invención

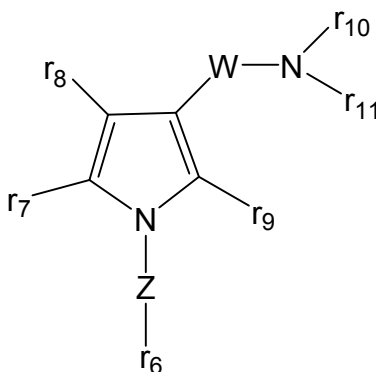
- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estabilizada que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico como se define en la reivindicación 1, un excipiente y un compuesto ácido que es ácido fumárico, y a un método de estabilización de la misma.

Antecedentes de la invención

- 10 El "ingrediente farmacéuticamente activo no peptídico" es de uso extendido como principio farmacéuticamente activo 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.

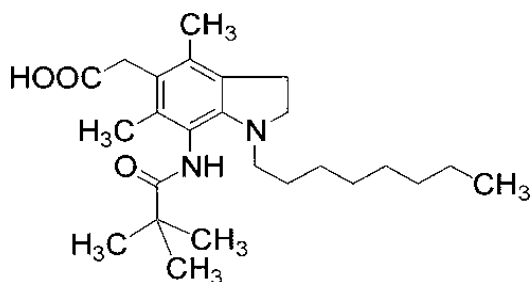


- 15 en donde r_1 es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno, opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), 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.

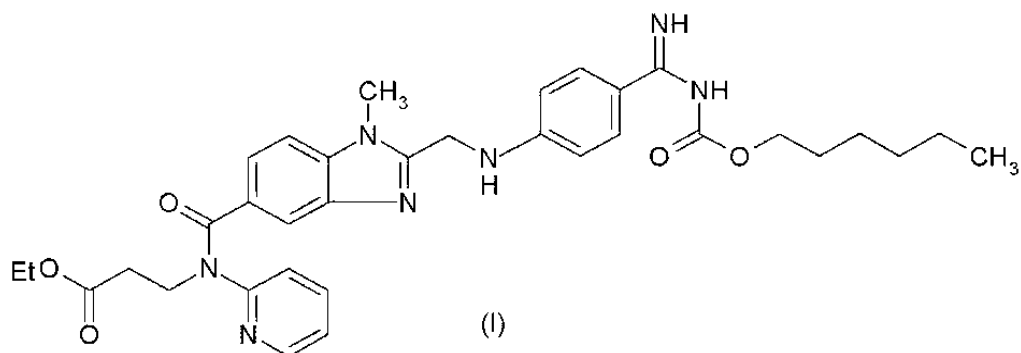


- 25 en donde Z y W son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o un espaciador que tiene 1 a 20 átomos en la cadena principal, r_6 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, r_7 , r_8 y r_9 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo 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 principio 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-benzoimidazol-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.



Por otra parte, con respecto a un estabilizador de un principio farmacéuticamente activo en una composición farmacéutica, el documento de patente 5 describe una disolución farmacéutica acuosa que comprende una disolución 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, H₃PO₄ 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.).

25 El documento de patente 8 describe una preparación farmacéutica estabilizada recubierto 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.

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 citas]

[Literatura 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

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

Documento de patente 6: WO 2004/089342

5 Documento de patente 7: WO 2006/037766

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

[Literatura no de patentes]

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"

10 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

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estabilizada, para uso de un principio farmacéuticamente activo no peptídico como principio activo de una composición farmacéutica, y un método de estabilización de la misma.

La composición farmacéutica estabilizada puede ser una preparación sólida.

Medios para resolver los problemas

20 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos de estabilización de una composición farmacéutica, y han encontrado que la estabilidad de una composición farmacéutica (principio farmacéuticamente activo) puede ser mejorada adicionalmente añadiendo un compuesto ácido, a saber, ácido fumárico, a una composición farmacéutica que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico, definido en la reivindicación 1, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

25 [1] una composición farmacéutica estabilizada, que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico, un excipiente y un compuesto ácido como estabilizante, en donde el principio farmacéuticamente activo no peptídico es 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metanamina o una sal de la misma, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-yl]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, or 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, y en donde el compuesto ácido es ácido fumárico,

[2] la composición farmacéutica del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el excipiente tiene pH 4,5 o superior cuando se disuelve o dispersa en agua,

35 [3] la composición farmacéutica del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el excipiente es uno cualquiera o más tipos seleccionados del grupo que consiste en manitol, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón de maíz, óxido de titanio (TiO₂) y ácido silícico anhidro ligero,

[4] la composición farmacéutica del apartado [1] mencionado anteriormente, que es una preparación sólida,

40 [5] un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico y un excipiente, que comprende añadir un compuesto ácido a la composición farmacéutica, en donde el principio farmacéuticamente activo no peptídico es 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metanamina, o una sal de la misma, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-yl]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, or 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, y en donde el compuesto ácido es ácido fumárico.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica estabilizada que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico. Específicamente, dado que se suprime el desarrollo de un producto descompuesto del principio farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica, se proporciona una composición farmacéutica más estable. De acuerdo con la presente invención, además, dado que el desarrollo de un producto descompuesto del ingrediente farmacéuticamente activo se suprime independientemente de si está en una botella cerrada o en una botella abierta, se puede proporcionar una composición farmacéutica también superior en la estabilidad de conservación.

Descripción detallada de la invención

En primer lugar, la presente invención se explica en detalle haciendo referencia a realizaciones específicas.

La composición farmacéutica a la que se refiere la presente invención se caracteriza por la adición de un compuesto ácido (tercer componente), a saber ácido fumárico, a una composición farmacéutica que contiene un principio farmacéuticamente activo no peptídico (primer componente), como se define en la reivindicación 1, y un excipiente (segundo componente). Esto es, la composición contiene al menos un principio farmacéuticamente activo no peptídico, un excipiente y un compuesto ácido.

[1. Principio farmacéuticamente activo no peptídico (primer componente)]

El primer componente, "principio farmacéuticamente activo", en la composición farmacéutica de la presente invención es uno de los siguientes compuestos.

1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metanamina o una sal de la misma, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-yl]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, or 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

Los compuestos preferidos son 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal de la misma, and N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una sal de la misma.

Los ejemplos de la sal del "principio farmacéuticamente activo no peptídico" mencionado anteriormente incluyen sal metálica, sal de amonio, sal con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal metálica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. 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, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

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 principio farmacéuticamente activo no peptídico que tienen un grupo primario o secundario 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, anhídrido ftálico, ácido málico y similares. 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, ácido tartárico y similares. De estos, son preferibles las sales con ácido fumárico, ácido succínico y ácido tartárico.

En la composición farmacéutica completa de la presente invención (una composición farmacéutica que contiene al menos un principio farmacéuticamente activo no peptídico, un excipiente y un compuesto ácido, como se define en

la reivindicación 1), el contenido (%) del principio farmacéuticamente activo o una sal del mismo" es preferiblemente 0,1 - 80%, más preferiblemente 0,1 - 60%, en particular preferiblemente 0,1 - 50% (en la presente memoria descriptiva, "%" significa porcentaje en peso salvo indicación específica en contrario).

[2. Excipiente (segundo componente)]

- 5 Como "excipiente", que es el segundo componente de la composición farmacéutica de la presente invención, se prefiere un excipiente que tenga pH 4,5 o superior cuando se disuelva o disperse en agua.

Los ejemplos de tales excipientes incluyen manitol, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón de maíz, óxido de titanio (TiO₂), ácido silícico anhidro ligero y similares. 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.

El contenido (%) del excipiente en la composición farmacéutica completa de la presente invención es preferiblemente del 20 - 99,8%, más preferiblemente del 40 - 99,8%, particularmente preferiblemente del 50 - 99,8%.

- 15 En la composición farmacéutica de la presente invención, la relación de mezcla de "excipiente" a "ingrediente farmacéuticamente activo no peptídico o una sal del mismo" (que se abreviará como "ingrediente farmacéuticamente activo") es preferiblemente ingrediente farmacéuticamente activo : excipiente = 1:0,25 - 1:998, más preferiblemente 1:0,67 - 1:998, en particular preferiblemente 1:1 - 1:998. La relación de mezcla mencionada anteriormente es una relación en peso.

[3. Compuesto ácido (tercer componente)]

- 20 Aquí, el compuesto ácido que estabiliza la composición es ácido fumárico.

El "principio farmacéuticamente activo no peptídico" (primer componente) mencionado anteriormente tiene un "grupo amino que tiene alta nucleofilia". Por tanto, cuando el excipiente contiene una cantidad traza de un componente básico, el componente básico actúa como catalizador básico y muy posiblemente causa problemas de adición de Michael de, por ejemplo, ácido fumárico y similares a un compuesto carbonílico α o β -insaturado (reacción de adición nucleofílica de un carbono al final de un sistema conjugado en conjugación con un sustituyente aceptor de electrones) y similares.

Los ejemplos del compuesto básico mencionado anteriormente que está contenido en el excipiente y que tiene la posibilidad de actuar como catalizador básico incluyen una sal, un óxido y un hidróxido básicos, tales como carbonatos metálicos tales como hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), carbonatos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc.) y similares; hidrogenofosfato de di-sal tal como hidrogenofosfatos de sal de metal alcalino (por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, etc.) y similares; silicatos tales como silicato de calcio, silicato de magnesio y similares; óxidos metálicos tales como óxido de magnesio y similares; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y similares; citratos tales como citrato de sodio y similares; tartratos tales como dl- y l-tartratos de sodio y similares; pantotenatos tales como pantotenato de calcio, etc. y similares.

Por lo tanto, se agrega un estabilizador a la composición farmacéutica de la presente invención. El estabilizador estabiliza la composición farmacéutica evitando la reacción de un grupo amino en el ingrediente farmacéuticamente activo no peptídico con un compuesto de carbonilo α o β -insaturado. Como estabilizador, se usa ácido fumárico para protonar, liberando H⁺, el grupo amino del ingrediente farmacéuticamente activo no peptídico.

Específicamente, la composición farmacéutica de la presente invención contiene característicamente ácido fumárico como el compuesto ácido (tercer componente) como el estabilizante además de una composición farmacéutica que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo no peptídico (primer componente) y el excipiente (segundo componente).

El pH de un excipiente o compuesto ácido se mide bajo las siguientes condiciones. Para ser específico, el pH de una disolución o dispersión acuosa obtenida disolviendo o dispersando un excipiente en agua al 1% p/v se mide a 25°C con un medidor de pH disponible comercialmente.

- 50 El contenido (%) del compuesto ácido en la composición farmacéutica completa de la presente invención es preferiblemente de 0,1 a 20% (más preferiblemente de 0,1 a 19%), más preferiblemente de 1 a 10%, particularmente preferiblemente de 2 a 10%. En otra realización, es de 0,01 a 50%, preferiblemente de 0,05 a 19%, más preferiblemente de 0,1 a 10%.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la relación de mezcla del "compuesto ácido" con el "principio farmacéuticamente activo no peptídico" (que se abreviará como "principio farmacéuticamente activo") es

preferiblemente una relación principio farmacéuticamente activo:compuesto ácido = 1:0,00125 - 1:200, más preferiblemente 1:0,0167 - 1:200, particularmente preferiblemente 1:0,04 - 1:100.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la relación de mezcla del "compuesto ácido" con el "excipiente" es preferiblemente una relación excipiente:compuesto ácido = 1:0,0001 - 1:1, más preferiblemente 1:0,01 - 1:0,5, de forma particularmente preferible 1:0,02 - 1:0,2.

Cuando se produce la composición farmacéutica de la presente invención, el "compuesto ácido" puede añadirse como un polvo en una etapa de granulación o una etapa de mezclado. Además, un compuesto ácido se puede pulverizar disolviéndolo o dispersándolo en una disolución de aglutinante en la etapa de granulación o en una disolución de recubrimiento pelicular en una etapa de recubrimiento con película.

La "disolución de aglutinante" mencionada anteriormente se prepara disolviendo un aglutinante en una disolución acuosa. Los ejemplos del "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares.

La "disolución de recubrimiento pelicular" mencionada anteriormente se prepara, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo un polímero de recubrimiento pelicular en un disolvente. La disolución de recubrimiento pelicular puede contener adicionalmente un colorante (preferiblemente, trióxido de dihierro y óxido férrico amarillo), un agente de protección de la luz (preferiblemente, óxido de titanio) y similares. Ejemplos del "polímero de recubrimiento pelicular" incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, resina acrílica (copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, etc.), goma laca, acetato ftalato de polivinilo, goma arábiga, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil etil celulosa y similares. Los ejemplos del "disolvente" incluyen agua, alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, metanol, etc.), acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, hexano, tolueno, heptano y similares. La cantidad del "polímero de recubrimiento pelicular" a usar se puede determinar de acuerdo con el tipo de preparación sólida. Por ejemplo, cuando la preparación sólida es un comprimido, la cantidad es aproximadamente 0,5-10% en peso del comprimido. La temperatura de pulverización generalmente es de 25-80°C, el tiempo de pulverización es generalmente de 5 min a 24 h, y las condiciones de secado son generalmente de 30-80°C durante aproximadamente 1 min - 24 h. La capa de recubrimiento de película de la presente invención se puede formar generalmente a razón de 1-10 partes en peso, preferiblemente 2-6 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida (preferiblemente comprimido, más preferiblemente elipse o comprimido redondo). de la presente invención.

Para usar la composición farmacéutica de la presente invención como una composición farmacéutica más estable, el contenido del producto descompuesto del principio farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica completa no rebasará deseablemente, de acuerdo con la guía ICH, el valor más bajo de 1,0% y una cantidad de ingesta diaria total de 5 µg cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es <1 mg, el valor más bajo de 0,5% y una cantidad de ingesta diaria total de 20 µg cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es 1 mg - 10 mg, el valor más bajo de 0,2% y una ingesta diaria total de 2 mg cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es >10 mg - 2 g, 0,10% cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es > 2 g, el valor más bajo de 1,0% y una cantidad de ingesta diaria total de 50 µg cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es <10 mg, el valor más bajo de 0,5% y una ingesta diaria total de 200 µg cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es de 10 mg a 100 mg, el valor más bajo de 0,2% y una ingesta diaria total de 3 mg cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es >100 mg - 2 g, y 0,15% cuando el principio farmacéuticamente activo que se administrará por día es >2 g.

El entorno de conservación de un producto farmacéutico después de ser puesto en el mercado por un fabricante es difícil de controlar. Para mantener la calidad de un producto farmacéutico, por lo tanto, el contenido del producto descompuesto es preferiblemente lo más pequeño posible en cualquier condición de temperatura y humedad (60°C, 40°C, 75% HR, 30°C, 65% HR, etc.) y en cualquier forma de envase (frasco abierto, frasco cerrado, etc.).

La composición farmacéutica de la presente invención muestra un pequeño contenido de un producto descompuesto bajo cualquier condición (60°C, 40°C, 75% HR, 30°C, 65% HR, etc.) ya sea en un frasco abierto o en un frasco cerrado.

Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede retener la estabilidad de conservación y puede mantener una alta calidad en cualquier condición.

La composición farmacéutica de la presente invención tiene baja toxicidad, y puede administrarse de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.) tal como está o en forma de una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, preparaciones tales como comprimidos (comprimidos con núcleo, comprimidos con cubierta de azúcar, comprimidos con cubierta pelicular, etc.), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), comprimidos que se disgregan en la cavidad oral, líquidos, inyecciones, supositorios, preparación de

liberación sostenida, cataplasma y similares. La composición farmacéutica de la presente invención se administra preferiblemente como una preparación oral tal como un comprimido, gránulo, cápsula y similares. De estos, es preferible una preparación sólida tal como un comprimido, una cápsula y similares, son especialmente preferibles un comprimido con cubierta de azúcar, un comprimido con cubierta pelicular y similares, y es particularmente preferible un comprimido con cubierta pelicular.

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

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

Los ejemplos del "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares.

Los ejemplos del "disgregante" incluyen (1) crospovidona, (2) disgregantes denominados superdisgregantes, tales como croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Kasei), carmelosa cálcica (Gotoku Yakuhin) y similares (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 y similares. La "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tenga un nombre químico de homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona, incluyendo 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), Polyplasdone INF-10 (fabricado por ISP) y similares.

Los ejemplos del "polímero soluble en agua" incluyen polímero soluble en agua y soluble en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante se indicará a veces como HPC) y similares, polivinilpirrolidona y similares], polímero soluble en agua e insoluble en etanol [por ejemplo, derivado de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante a veces se indica como HPMC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, poliacrilato sódico, alcohol polivinílico, alginato sódico, goma guar y similares] y similares.

Los ejemplos de la "sal inorgánica básica" incluyen sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefieren las sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Más preferida es una sal inorgánica básica de magnesio. Los ejemplos de la sal inorgánica básica de sodio incluyen carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y similares. Los ejemplos de la sal inorgánica básica de potasio incluyen carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio y similares. Ejemplos de la sal inorgánica básica de magnesio incluyen carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ e hidróxido de magnesio y alúmina, preferiblemente, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares. Los ejemplos de la sal inorgánica básica de calcio incluyen carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio y similares.

Los ejemplos del "disolvente" incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

Los ejemplos del "agente solubilizante" incluyen polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos del "agente de suspensión" incluyen tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares, y similares.

Los ejemplos del "agente de isotonicidad" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol y similares.

Los ejemplos del "agente tamponante" incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares, y similares. Los ejemplos del "agente suavizante" incluyen alcohol bencílico y similares.

Los ejemplos del "conservante" incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos del "antioxidante" incluyen sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.

Los ejemplos del "colorante" incluyen colores de alimentos tales como colorante alimentario amarillo nº 5, colorante alimentario rojo nº 2, colorante alimentario azul nº 2 y similares; colores alimentarios de tipo laca, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares.

5 Los ejemplos del "agente edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirrizinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina y similares.

Los ejemplos del "agente espumante" incluyen bicarbonato sódico y similares.

Como "sabor", se puede usar cualquiera de las sustancias sintéticas y las sustancias de origen natural. Los ejemplos de los mismos incluyen sabores tales como limón, lima, naranja, mentol, fresa y similares.

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

10 La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular en una preparación para administración oral (comprimido recubierto con película), por ejemplo, añadiendo un vehículo farmacológicamente aceptable tal como un aglutinante, disgregante, lubricante y similares, según sea necesario, a un polvo granulado que contiene la componentes primero a tercero mencionados anteriormente, comprimir la mezcla obtenida por un método conocido per se (preparación del núcleo del comprimido (núcleo)) y, cuando sea necesario, recubrir el comprimido mediante
15 un método conocido per se para enmascarar el sabor, formar un recubrimiento entérico o de liberación sostenida. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se formula, por ejemplo, en un comprimido disgregable en la cavidad oral, la composición mencionada anteriormente que contiene los componentes primero a tercero se puede producir mediante un método conocido per se. Además, dicho comprimido puede producirse mediante un método que incluye recubrir un núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa con la composición
20 farmacéutica de la presente invención, formar una capa de recubrimiento entérico mediante un método conocido per se para obtener gránulos finos, mezclar los gránulos finos obtenidos y un aditivo, y moldear la mezcla.

Es más preferible una comprimido recubierto con película.

Además, un material de núcleo que contiene un compuesto ácido y una capa que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo no necesita separarse mediante una capa de separación.

25 Los ejemplos de la "capa de recubrimiento entérico" mencionada anteriormente incluyen una capa que comprende una mezcla de uno o más tipos de base de polímero entérico acuoso tal como acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Roehm), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial, fabricado por BASF), Polyquid PA30 (nombre comercial, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) etc.],
30 carboximetilcelulosa, goma laca y similares; una base de liberación sostenida tal como copolímero de ácido metacrílico [por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial) etc.] y similares; un polímero soluble en agua; un plastificante tal como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, aceite de ricino, etc. y similares.

35 Los ejemplos del "aditivo" mencionado anteriormente incluyen alcohol de azúcar soluble en agua (por ejemplo, sorbitol, manitol y maltitol, sacáridos de almidón reducidos, xilitol, paratinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina (por ejemplo, Ceolus KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina, carmelosa sódica) etc.), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (p. ej. LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical Co, Ltd.) y una mezcla de los mismos, etc.) y similares. Además, también se pueden usar un aglutinante, agente espumante, agente edulcorante, aroma, lubricante, colorante, estabilizante, excipiente,
40 disgregante y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención es superior en estabilidad de conservación. Dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento o la profilaxis de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera debida a estrés postoperatorio, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis erosiva; esofagitis por reflujo
45 tal como esofagitis por reflujo erosivo y similares; enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático (ERGE sintomática) tal como reflujo esofágico no erosivo, reflujo esofágico no acompañado por esofagitis y similares; dispepsia funcional; esófago de Barrett; cáncer gástrico (incluido el cáncer gástrico asociado con la producción promovida de interleuquina-1 β debido al polimorfismo génico de la interleucina-1); linfoma MALT estomacal; hiperacidez; hemorragia gastrointestinal superior causada por úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica, estrés invasivo (por ejemplo, estrés causado por cirugía mayor que requiere manejo intensivo postoperatorio o trastorno cerebrovascular, traumatismo craneal, fallo multiorgánico o quemaduras extensas que requieren tratamiento intensivo) y similares; trastornos de las vías respiratorias; asma; y similares en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, ovejas, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.),
50 administración preanestésica, erradicación o asistente para la erradicación de *Helicobacter pylori* y similares.

55 Aunque la dosis de la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad y similares, para la administración oral a un adulto (60 kg) como, por ejemplo, fármaco antiulcerogénico, preferiblemente se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 -

aproximadamente 1500 mg/día, preferiblemente aproximadamente 5 - aproximadamente 150 mg/día, como ingrediente farmacéuticamente activo. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar una vez al día o en 2 a 3 fracciones al día.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en combinación con otro ingrediente activo siempre que no se altere la actividad del ingrediente farmacéuticamente activo no peptídico que tiene un grupo amino primario o secundario..

Los ejemplos del "otro ingrediente activo" incluyen una sustancia activa anti-Helicobacter pylori, compuesto de imidazol, sal de bismuto, compuesto de quinolona y similares.

- 10 Los ejemplos del "principio activo anti-Helicobacter pylori" incluyen antibióticos de penicilina (por ejemplo, amoxicilina, bencil penicilina, piperacilina, mecilinam, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), antibióticos cefem (por ejemplo, cefixima, cefaclor) , etc.), antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, rokitamicina, fluritromicina, telitromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (p. ej, tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos aminoglucósidos (p. ej, gentamicina, amikacina, etc.), imipenem y similares. De estos, son preferibles los antibióticos de penicilina, los antibióticos macrólidos y similares.

- 15 Los ejemplos del "compuesto de imidazol" incluyen metronidazol, miconazol y similares.

Los ejemplos de "sal de bismuto" incluyen acetato de bismuto, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto y similares.

Los ejemplos del "compuesto de quinolona" incluyen ofloxacina, ciprofloxacina y similares.

- 20 Particularmente, para la erradicación de Helicobacter pylori, se usan preferiblemente un antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina, etc.) y un antibiótico de eritromicina (por ejemplo, claritromicina, etc.). Para la erradicación de Helicobacter pylori, si bien la composición farmacéutica de la presente invención tiene una acción anti-H. pylori (acción bacteriostática o de erradicación) por sí misma, puede potenciar una acción antibacteriana de otros antibióticos regulando su pH en el estómago y similares, actuando así como una ayuda para el efecto de erradicación basado en la acción del antibiótico que se utilizará en combinación.

- 25 Además, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en combinación con un potenciador de la motilidad gástrica, un fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior (por ejemplo, inhibidor de la relajación del esfínter esofágico inferior transitorio, etc.), un abridor de canales CIC-2 intestinales (agente acelerador de la secreción de jugos intestinales), un antagonista del receptor de histamina H2, un antiácido, un sedante, un fármaco antiinflamatorio estomacal o no esteroideo (AINE).

- 30 Los ejemplos del "potenciador de la motilidad gástrica" incluyen domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprida, tegaserod y similares.

Los ejemplos del "fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior" incluyen agonistas del receptor GABA-B tales como baclofeno, una forma ópticamente activa del mismo y similares, y similares.

- 35 Los ejemplos del "abridor de canal CIC-2 (agente acelerador de la secreción de jugo intestinal)" incluyen lubiprostona y similares.

Los ejemplos del "antagonista del receptor H2 de histamina" incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina, lafutidina y similares.

Los ejemplos del "antiácido" incluyen hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio y similares.

Los ejemplos del "sedante" incluyen diazepam, clordiazepóxido y similares.

- 40 Los ejemplos del "estómago" incluyen Gentiana lutea, swertia japonica, diastasa y similares.

Los ejemplos del "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" incluyen aspirina, indometacina, ibuprofeno, ácido mefenámico, diclofenaco, etodolaco, piroxicam, celecoxib y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención también puede usarse en combinación con los siguientes medicamentos.

- 45 (i) inhibidor de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(ii) agente de combinación de antiácido oral, por ejemplo, Maalox (marca registrada), Aludrox (marca registrada) y Gaviscon (marca registrada);

- 50 (iii) protector de la membrana mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabet sódico, rebamipido, teprenona, cetraxate, sucralfato, clorofilina-cobre y plaunotol;

- (iv) agente anti-gastrina, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itriglumida y Z-360;
- (v) antagonista de 5-HT₃, por ejemplo, dolasetrón, palonosetrón, alosetrón, azasetrón, ramosetron, mitrazapina, granisetrón, tropisetrón, E-3620, ondansetrón e indisetrón;
- (vi) agonista de 5-HT₄, por ejemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxitriptano;
- 5 (vii) laxante, por ejemplo, Trifyba (marca registrada), Fybogel (marca registrada), Konsyl (marca registrada), Isogel (marca registrada), Regulan (marca registrada), Celevac (marca registrada) y Normacol (marca registrada);
- (viii) agonista de GABAB, por ejemplo, baclofeno y AZD-3355;
- (ix) antagonista de GABAB, por ejemplo, GAS-360 y SGS-742;
- 10 (x) bloqueador del canal de calcio, p. ej. aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, gallopamilo, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamilo, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudil;
- (xi) antagonista de dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;
- 15 (xii) antagonista de taquiquinina (NK), en particular, NK-3, NK-2 y antagonista de NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil) bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4] diazocino[2,1-g] [1,7] naftiridina-6,13- diona (TAK-637), 5-[(2R,3S)-2- [(1R) -1- [3,5-bis (trifluorometil) fenil] etoxi-3- (4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi) fenil] metilamino] - 2-fenil-piperidina (2S, 3S);
- 20 (xiii) inhibidor de óxido nítrico sintasa, por ejemplo, GW-274150, tilarginina, P54, guanidimetildisulfuro y nitroflurbipofeno;
- (xiv) antagonista del receptor 1 vaniloide, por ejemplo, AMG-517 y GW-705498;
- (xv) agonista de grelina, por ejemplo, capromorelina y TZP-101;
- (xvi) Estimulante de la liberación de AchE, por ejemplo, Z-338 y KW-5092;
- (xvii) agente terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon etc.),
- 25 (xviii) bloqueador de la secreción de ácido competitivo de iones potasio (P-CAB),
- (xix) agonista de melatonina,
- (xx) melatonina y similares.

Los medicamentos (i) - (xx) mencionados anteriormente pueden usarse en combinación añadiéndolos a la composición farmacéutica de la presente invención. Alternativamente, los medicamentos (i) - (xx) anteriormente mencionados y la composición farmacéutica de la presente invención pueden producirse por separado y administrarse o administrarse simultáneamente de forma escalonada al mismo sujeto..

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 Ejemplos, se utilizaron productos compatibles con la Farmacopea y productos compatibles con los Excipientes Farmacéuticos Japoneses como los componentes que no son el principio 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.

Los resultados de la evaluación de estabilidad de la composición farmacéutica de la presente invención, que contiene un principio farmacéuticamente activo no peptídico, un excipiente y un compuesto ácido, como se define en la reivindicación 1, se explican ahora mediante los Ejemplos 1 - 44 y los Ejemplos Comparativos 1 - 6.

Ejemplo 1 (muestra 1)

Un comprimido no recubierto (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 2-1.

5 Esto es, el compuesto A (24,491 g), manitol (4.350,0 g) y celulosa cristalina (540,0 g) se colocaron en un granulador
 10 secador 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 disolución 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

[Tabla 2-1]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 1)

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

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

15 Ejemplo Comparativo 2 (muestra 2)

El comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) (muestra 1, 3300,0 g) obtenido en el Ejemplo Comparativo 1
 se colocó 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 disolución para recubrimiento con película (1372,0 g) que tenía la relación de composición mostrada
 20 en la Tabla 2-2. El comprimido recubierto con película obtenido se puso en un frasco de vidrio, que se cerró
 herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, y a 40°C, 75% de HR durante 2 a 6 meses. El
 comprimido recubierto con película se puso en un frasco de vidrio, y se conservó en un frasco abierto a 40°C, 75% de
 HR durante 6 meses.

[Tabla 2-2]

25 Composición de disolución acuosa para recubrimiento con película

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

Ejemplo 1 (muestra 3)

Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se preparó como sigue, en las
 relaciones de composición mostradas en la Tabla 3.

30 Esto es, el compuesto A (4,01 g), manitol (722,6 g) y celulosa cristalina (90,6 g) (LAB-1, fabricado por POWREX

CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una disolución acuosa (452,4 g) de hidroxipropilcelulosa (27,0 g) y ácido fumárico (2,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1000 μ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (564,3 g) se añadieron croscarmelosa sódica (30,0 g) y estearato de magnesio (6,000 g), y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 mm ϕ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido). Una parte de los comprimidos no recubiertos obtenidos (núcleos de comprimidos), se utilizó para medir la conservación. Esto es, el comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) se puso en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

Tabla 3

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 3)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	1,336
2) manitol	240,864
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	0,8
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 2 (muestra 4)

Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se preparó como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 4.

Esto es, el compuesto A (4,01 g), manitol (635,2 g), celulosa cristalina (90,0 g) y ácido fumárico (90,1 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (450,0 g) de hidroxipropilcelulosa (27,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1000 μ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (564,2 g) se añadieron croscarmelosa sódica (30,00 g) y estearato de magnesio (6,000 g), y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 ϕ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido). Una parte de los comprimidos no recubiertos obtenidos (núcleos de comprimidos), se utilizó para medir la conservación. Esto es, el comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) se puso en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 4]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 4)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	1,336
2) manitol	211,664
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9

composición	cantidad (mg)
5) ácido fumárico	30
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 3 (muestra 5)

Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se preparó como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 5.

- 5 Esto es, el compuesto A (4,01 g), manitol (635,0 g), celulosa cristalina (90,0 g) y ácido fumárico (87,7 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (452,4 g) de hidroxipropilcelulosa (27,0 g) y ácido fumárico (2,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño
- 10 determinado (564,1 g) se añadieron croscarmelosa sódica (30,20 g) y estearato de magnesio (6,000 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido). El comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) se puso en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.
- 15

[Tabla 5]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 5)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	1,336
2) manitol	211,664
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	30
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 4 (muestra 6)

- 20 Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se preparó como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 6.

- Esto es, el compuesto A (2,6719 g), manitol (481,8 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (1,61 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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 (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (507,8 g) se
- 25

añadieron croscarmelosa sódica (27,00 g) y estearato de magnesio (5,4000 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para la fabricación de comprimidos (COLLECT 19K, fabricado por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

5

[Tabla 6]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 6)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	1,336
2) manitol	240,864
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	0,8
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 5 (muestra 7)

10 Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produjo como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 7.

15 Esto es, el compuesto A (2,6724 g), manitol (480,3 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (3,01 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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 (1000 μm) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (507,9 g), se añadieron croscarmelosa sódica (27,00 g) y estearato de magnesio (5,4000 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa se mezclan 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

20

[Tabla 7]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 7)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	1,336
2) manitol	240.164
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	1,5
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 6 (muestra 8)

Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se produjo como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 8.

- 5 Esto es, el compuesto A (2,6721 g), manitol (477,3 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (6,01 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulveriza una disolución 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 (1000 μ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (507,7 g), se añadieron croscarmelosa sódica (27,00 g) y estearato de magnesio (5,4000 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 ϕ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

[Tabla 8]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 8)

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

15

Ejemplo 7 (muestra 9)

Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se preparó como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 9.

- 20 Esto es, el compuesto A (2,6715 g), manitol (469,3 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (14,00 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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 (1000 μ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (507,5 g), se añadieron croscarmelosa sódica (27,00 g) y estearato de magnesio (5,4000 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 ϕ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

25

[Tabla 9]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 9)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	1,336
2) manitol	234,664
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido fumárico	7

6)	croscarmelosa sódica	15
7)	estearato de magnesio	3
total		300,0

Ejemplo 8 (muestra 10)

Un comprimido no recubierto (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A se preparó como sigue, en las relaciones de composición mostradas en la Tabla 10.

5 Esto es, el compuesto A (20,04 g), manitol (451,0 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (15,00 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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
10 un tamiz 16M (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (526,4 g), se añadieron croscarmelosa sódica (28,00 g) y estearato de magnesio (5,60 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 8 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 200 mg por comprimido).

[Tabla 10]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 10)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	6,68
2) manitol	150,32
3) celulosa cristalina	20
4) hidroxipropilcelulosa	6
5) ácido fumárico	5
6) croscarmelosa sódica	10
7) estearato de magnesio	2
total	200,0

15

Ejemplo 9 (muestra 11)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 11.

20 Esto es, el compuesto A (80,16 g), manitol (390,9 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (15,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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
25 tamiz 16M (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (526,4 g) se añadieron croscarmelosa sódica (28,00 g) y estearato de magnesio (5,60 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 8 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 200 mg por comprimido).

[Tabla 11]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 11)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	26,72

composición	cantidad (mg)
2) manitol	130,28
3) celulosa cristalina	20
4) hidroxipropilcelulosa	6
5) ácido fumárico	5
6) croscarmelosa sódica	10
7) estearato de magnesio	2
total	200,0

Ejemplo 10 (muestra 12)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 12.

- 5 Esto es, el compuesto A (160,32 g), manitol (310,7 g), celulosa cristalina (60,6 g) y ácido fumárico (15,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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 (1000 μ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (526,4 g) se añadieron croscarmelosa sódica (28,00 g) y estearato de magnesio (5,60 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa
- 10 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 8 mm ϕ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 200 mg por comprimido).

[Tabla 12]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene compuesto A (muestra 12)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	53.44
2) manitol	103,56
3) celulosa cristalina	20
4) hidroxipropilcelulosa	6
5) ácido fumárico	5
6) croscarmelosa sódica	10
7) estearato de magnesio	2
total	200,0

15 Ejemplo 11 (muestra 13)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 13.

- 20 Esto es, el compuesto A (160,32 g), manitol (265,7 g), celulosa cristalina (60,0 g) y ácido fumárico (60,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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 (1000 μ m) para dar un polvo de tamaño determinado. Al polvo de tamaño determinado (526,4 g) se

añadieron croscarmelosa sódica (28,00 g) y estearato de magnesio (5,60 g) y la mezcla se mezcló en una bolsa 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 8 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 200 mg por comprimido).

5

[Tabla 13]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 13)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A	53,44
2) manitol	88,56
3) celulosa cristalina	20
4) hidroxipropilcelulosa	6
5) ácido fumárico	20
6) croscarmelosa sódica	10
7) estearato de magnesio	2
total	200,0

Ejemplo 12 (muestra 14)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 14.

- 10 Esto es, el compuesto A (80,890 g), manitol (4065,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4550,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,10 g) se colocaron en un mezclador de tambor giratorio (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en él 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 220 mg por comprimido).

20

[Tabla 14]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del 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

composición	cantidad (mg)
total	220,0

* Cuando fue necesario, el contenido se modificó usando manitol como un componente de ajuste.

Ejemplo 13 (muestra 15)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 15.

- 5 Esto es, el compuesto A (1,61,8 g), manitol (3984,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4550,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,1 g) se colocaron en un mezclador de tambor (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en él 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 220 mg por comprimido).

15 [Tabla 15]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del 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

* Cuando fue necesario, el contenido se modificó usando manitol como un componente de ajuste.

Ejemplo 14 (muestra 16)

- 20 Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contenía el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 16.

- 25 Esto es, el compuesto A (323,5 g), manitol (3824,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4550,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,1 g) se colocaron en un mezclador de tambor (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en él 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 para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 220 mg por comprimido).

[Tabla 16]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A (muestra 16)

composición	cantidad (mg)
1) compuesto A *	13,3,6
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

* Cuando fue necesario, el contenido se modificó usando manitol como un componente de ajuste.

Ejemplo 15 (muestra 17)

- 5 Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto A como sigue, en las proporciones de composición que se muestran en la Tabla 17.

10 Esto es, el compuesto A (647,1 g), manitol (3504,0 g), celulosa cristalina (528,0 g) y ácido fumárico (132,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2640,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,4 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4550,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4239,0 g), croscarmelosa sódica (225,5 g) y estearato de magnesio (45,1 g) se colocaron en un mezclador de tambor (TM-15S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho), y se mezclaron en él para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina giratoria para

15 la fabricación de comprimidos (COLLECT 12HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 8 mm para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 220 mg por comprimido).

[Tabla 17]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del 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

* Cuando fue necesario, el contenido se modificó usando manitol como un componente de ajuste.

Ejemplo 16 (muestra 18)

El comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) (muestra 3, 299,95 g) obtenido en el Ejemplo 1 se colocó en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (136,9 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 18. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40° C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

[Tabla 18]

Composición de la disolución de recubrimiento de película acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

Ejemplo 17 (muestra 19)

El comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) (muestra 4, 250,0 g) obtenido en el Ejemplo 2 se colocó en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (103,1 g) con la relación de composición mostrada en la Tabla 19. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40 °C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

[Tabla 19]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

Ejemplo 18 (muestra 20)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 3 (muestra 5, 300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (126,6 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 20. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente

y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40 °C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

[Tabla 20]

5

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

Ejemplo 19 (muestra 21)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 4 (muestra 6, 300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (145,0 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 21. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40 °C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

15

[Tabla 21]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

Ejemplo 20 (muestra 22)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 5 (muestra 7, 300,1 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation) y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (143,5 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 22. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas y a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

25

[Tabla 22]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

Ejemplo 21 (muestra 23)

- 5 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 6 (muestra 8, 300,1 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (158,3 g) que tiene la relación de composición mostrada en la
- 10 Tabla 23. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

[Tabla 23]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

15 Ejemplo 22 (muestra 24)

- Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 7 (muestra 9, 300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (138,1 g) que tiene la relación de composición mostrada en la
- 20 Tabla 24. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas y a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 o 6 meses.

[Tabla 24]

25 Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	10,8

composición	cantidad (mg)
2) óxido de titanio	1
3) trióxido de diiron	0,2
4) agua purificada	108
total	120,0

Ejemplo 23 (muestra 25)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 8 (muestra 10, 350,1 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation) y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 209 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (192,0 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 25. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR por 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 25]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,732
2) macrogol 6000	1,350
3) óxido de titanio	0.9
4) trióxido de diiron	0,018
5) agua purificada	90
total	99,0

Ejemplo 24 (muestra 26)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 9 (muestra 11, 350,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 209 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (182,3 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 26. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en un frasco de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas y a 40°C, 75% de HR por 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 6]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,732
2) macrogol 6000	1,350
3) óxido de titanio	0.9
4) trióxido de diiron	0,018
5) agua purificada	90
total	99,0

Ejemplo 25 (muestra 27)

- 5 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 10 (muestra 12, 350,1 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 209 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (189,0 g) con la relación de composición que se muestra en la Tabla 27. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas y a 40°C, 75% de HR por 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 27]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,732
2) macrogol 6000	1,350
3) óxido de titanio	0.9
4) trióxido de diiron	0,018
5) agua purificada	90
total	99,0

Ejemplo 26 (muestra 28)

- 15 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 11 (muestra 13, 240,1 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (tipo HCT-MINI, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 209 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (12,6,3 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 28. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas, a 40°C, 75% de HR por 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 28]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	6,732
2) macrogol 6000	1,350
3) óxido de titanio	0,9
4) trióxido de diiron	0,018
5) agua purificada	90
total	99,0

Ejemplo 27 (muestra 29)

5 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 12 (muestra 14, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1480,9 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 29. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 29]

10

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

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 diiron	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

Ejemplo 28 (muestra 30)

15 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 13 (muestra 15, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1501,0 g) con la relación de composición mostrada en la Tabla 30. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella cerrada o abierta a 40°C, 75% HR durante 2 meses.

[Tabla 30]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

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 diiron	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

Ejemplo 29 (muestra 31)

5 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 14 (muestra 16, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1514,0 g) con la relación de composición mostrada en la Tabla 31. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella cerrada o abierta a 40°C, 75% HR durante 2 meses.

10

[Tabla 31]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

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 diiron	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

Ejemplo 30 (muestra 32)

15 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 15 (muestra 17, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 229 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1374,0 g) con la relación de composición mostrada en la Tabla 32. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella cerrada o abierta a 40°C, 75% HR durante 2 meses.

[Tabla 32]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

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 diiron	0,075
6) agua purificada	81
total	90,0

Ejemplo comparativo 3 (muestra 33)

5 Un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina (en lo sucesivo denominado compuesto B) se produjo como sigue en la relación de composición que se muestra en la Tabla 33.

10 Esto es, el compuesto B (2,680 g), manitol (483,320 g) y celulosa cristalina (60,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución 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 (1000 µm) 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 de formación de comprimidos giratoria (COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 15 300 mg por comprimido).

[Tabla 33]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	1,340
2) manitol	2416,6
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) croscarmelosa sódica	15
6) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo comparativo 4 (muestra 34)

20 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo Comparativo 3 (muestra 33, 200,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-200, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (96,8 g) con la relación de composición mostrada en la Tabla 34. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló

herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 34]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

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

5 Ejemplo 31 (muestra 35)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B de la siguiente manera en la relación de composición que se muestra en la Tabla 35.

10 Esto es, el compuesto B (24,54 g), manitol (4223,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4568,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4230,0 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

[Tabla 35]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	1,340
2) manitol	234,6,6
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 32 (muestra 36)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 31 (muestra 35, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se

obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1432,0 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 34. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

Ejemplo 33 (muestra 37)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B como sigue, en la relación de composición que se muestra en la Tabla 36.

Esto es, el compuesto B (53,60 g), manitol (479,2 g) y celulosa cristalina (60,00 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (301,4 g) de hidroxipropilcelulosa (18,0 g) y ácido fumárico (0,60 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (24,75 g) y estearato de magnesio (4,950 g) al polvo de tamaño determinado (465,3 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 7 mm para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 150 mg por comprimido).

[Tabla 36]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B

composición	cantidad (mg)
1) compuesto B	1,340
2) manitol	119,81
3) celulosa cristalina	15
4) hidroxipropilcelulosa	4,5
5) ácido fumárico	0,35
6) croscarmelosa sódica	7,5
7) estearato de magnesio	1,5
total	150,0

Ejemplo 34 (muestra 38)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 33 (muestra 37, 180,3 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-200, fabricada por POWREX CORPORATION) y comprimidos recubiertos con película (núcleo del comprimido, 156,1 mg por comprimido) mientras se pulveriza una disolución de recubrimiento pelicular (75,0 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 37. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

[Tabla 37]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

composición	cantidad (mg)
1) hipromelosa	4,47
2) macrogol 6000	1,02

composición	cantidad (mg)
3) óxido de titanio	0,508
4) óxido férrico amarillo	0,051
5) trióxido de diiron	0,051
6) agua purificada	54,9
total	61,0

Ejemplo 35 (muestra 39)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B de la siguiente manera en la proporción de composición que se muestra en la Tabla 38.

5 Esto es, el compuesto B (24,54 g), manitol (4223,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4568,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4230,0 g), croscarmelosa sódica (225,0 g) y estearato de magnesio 10 (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 7 mm para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 150 mg por comprimido).

[Tabla 38]

15 Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el 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

Ejemplo 36 (muestra 40)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 35 (muestra 39, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 15,6 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1470,0 g) que tiene la relación de composición mostrada en la 20 Tabla 34. El comprimido recubierto con película obtenida se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

Ejemplo 37 (muestra 41)

25 Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto B de la siguiente

manera en la proporción de composición que se muestra en la Tabla 39.

Esto es, el compuesto B (245,4 g), manitol (4003,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (45,68,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4230,0 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

[Tabla 39]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el 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 38 (muestra 42)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 37 (muestra 41, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION) y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido). mientras se pulveriza una disolución de recubrimiento pelicular (1425,0 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 34. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

Ejemplo 39 (muestra 43)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contenía el compuesto B como sigue, en la relación de composición que se muestra en la Tabla 40.

Esto es, el compuesto B (981,5 g), manitol (32,67,0 g), celulosa cristalina (540,0 g) y ácido fumárico (126,0 g) se colocaron en un granulador secador 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 disolución acuosa (2700,0 g) de hidroxipropilcelulosa (162,0 g) para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido (4568,0 g) se hizo pasar a través de un molino de potencia (P-3, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar un polvo de tamaño determinado. El polvo de tamaño determinado (4230,0 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 no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

[Tabla 40]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el 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

Ejemplo 40 (muestra 44)

- 5 Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 39 (muestra 43, 3300,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION) y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (1417,2 g) con la relación de composición mostrada en la
- 10 Tabla 34. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 2 meses. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 2 meses.

Ejemplo comparativo 5 (muestra 45)

- 15 Un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene fumarato de 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (de aquí en adelante se hará referencia como compuesto C) se produjo como sigue, en la relación de composición que se muestra en la Tabla 41.

- 20 Esto es, el compuesto C (2,318 g), manitol (483,7 g) y celulosa cristalina (60,0 g) se colocaron en un secador 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 disolución 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 (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (27,0 g) y estearato de magnesio (5,40 g) al polvo de tamaño determinado (507,6 g), y se mezcló en una bolsa para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimó mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

- 25 [Tabla 41]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto C

composición	cantidad (mg)
1) compuesto C	1,159
2) manitol	238,841
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9

composición	cantidad (mg)
5) croscarmelosa sódica	15
6) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo comparativo 6 (muestra 46)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo Comparativo 5 (muestra 45, 200,0 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (Hicoater mini, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (13,6,3 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 42. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 1 mes. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 1 mes.

[Tabla 42]

Composición de la disolución de recubrimiento pelicular acuosa

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

Ejemplo 41 (muestra 47)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contenía el compuesto C de la siguiente manera en la relación de composición que se muestra en la Tabla 43.

Esto es, el compuesto C (2,318 g), manitol (482,082 g) y celulosa cristalina (60 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y mezclaron. Se obtuvo un polvo granulado mientras se pulverizaba una disolución acuosa (300,0 g) de ácido tartárico (1,60 g) e hidroxipropilcelulosa (18,0 g). El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (24,08 g) y estearato de magnesio (4,81 g) al polvo de tamaño determinado (451,2 g), y se mezcló en una bolsa para dar un polvo mezclado. El polvo mezclado se comprimió mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (COLLECT 19K, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) utilizando un punzón de 9 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 300 mg por comprimido).

[Tabla 43]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene compuesto C

composición	cantidad (mg)
1) compuesto C	1,159

composición	cantidad (mg)
2) manitol	241,041
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	9
5) ácido tartárico	0,8
6) croscarmelosa sódica	15
7) estearato de magnesio	3
total	300,0

Ejemplo 42 (muestra 48)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 41 (muestra 47, 200,23 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (Hicoater mini, fabricada por Freund Corporation) y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 312 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (101,7 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 42. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 1 mes.

Ejemplo 43 (muestra 49)

Se produjo un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contenía el compuesto C de la siguiente manera en la relación de composición que se muestra en la Tabla 44.

Esto es, el compuesto C (6,954 g), el manitol (477,4 g) y la celulosa cristalina (60 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluidizado (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y mezclaron. Se obtuvo un polvo granulado mientras se pulverizaba una disolución acuosa (300,0 g) de ácido tartárico (1,60 g) e hidroxipropilcelulosa (18,0 g). El polvo granulado obtenido se hizo pasar a través de un tamiz 16M (1000 µm) para dar un polvo de tamaño determinado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,00 g) y estearato de magnesio (4,00 g) al polvo de tamaño determinado (376,0 g), y se mezcló 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 6 mmφ para dar comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos, 100 mg por comprimido).

[Tabla 44]

Composición de comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) que contiene el compuesto C

composición	cantidad (mg)
1) compuesto C	1,159
2) manitol	79,5743
3) celulosa cristalina	30
4) hidroxipropilcelulosa	3
5) ácido tartárico	0,2667
6) croscarmelosa sódica	5
7) estearato de magnesio	1
total	100,0

Ejemplo 44 (muestra 50)

Los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) obtenidos en el Ejemplo 43 (muestra 49, 280,03 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (Hicoater mini, fabricada por Freund Corporation), y se obtuvieron comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 104 mg por comprimido) mientras se pulverizaba una disolución de recubrimiento pelicular (115,4 g) que tiene la relación de composición mostrada en la Tabla 42. El comprimido recubierto con película obtenido se colocó en una botella de vidrio, se selló herméticamente y se conservó a 40°C, 75% de HR durante 1 mes. El comprimido recubierto con película se colocó en una botella de vidrio, y se conservó en una botella abierta a 40°C, 75% de HR durante 1 mes.

Ejemplo experimental 1 (método de medición del producto descompuesto)

Los comprimidos recubiertos con película del Ejemplo Comparativo 2 y los Ejemplos 16-30 y los núcleos de comprimidos de los Ejemplos 1-3 se examinaron para determinar la producción del producto descompuesto U-6 del compuesto A (tiempo de retención relativo: aproximadamente 0,70) y otros productos descompuestos antes de la conservación (inicial) y después de la conservación. El producto descompuesto se midió por HPLC extrayendo los comprimidos con una mezcla de 0,05 mol/L de ácido fosfórico/MeCN (19:1) o agua/MeCN (19:1). Las condiciones de ensayo de HPLC son las siguientes.

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

columna: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 µm, 4,6 mm d.i. × 150 mm (fabricado por Shiseido Co, Ltd.)

temperatura de la columna: temperatura fija alrededor de 25°C

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

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

entrega de fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B de la siguiente manera.

[Tabla 45]

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
rango de medición del área del pico: 110 min		

Resultados del experimento 1

Se midieron los productos descompuestos antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y del U-6 que aumentaron notablemente en ausencia de ácido orgánico se muestran en la Tabla 46.

[Tabla 46]

producto descompuesto después de la conservación a 60°C durante 2 semanas								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 2 (control de comparación)	comprimido recubierto con película	0,4	0	botella de vidrio cerrada	0,68	0,31	2,00	1,48
muestra 3	núcleo del comprimido	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,92	0,27	1,20	0,55
muestra 4	núcleo del comprimido	0,4	10	botella de vidrio cerrada	0,90	0,26	1,12	0,48
muestra 5	núcleo del comprimido	0,4	10	botella de vidrio cerrada	0,91	0,27	1,16	0,48
muestra 18	comprimido recubierto con película	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,88	0,26	1,15	0,54
muestra 19	comprimido recubierto con película	0,4	10	botella de vidrio cerrada	0,89	0,26	1,11	0,49
muestra 20	comprimido recubierto con película	0,4	10	botella de vidrio cerrada	0,88	0,26	1,12	0,48

producto descompuesto después de la conservación a 60°C durante 2 semanas								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 21	comprimido recubierto con película	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,91	0,28	1,90	1,28
muestra 22	comprimido recubierto con película	0,4	0,5	botella de vidrio cerrada	0,95	0,28	1,65	1,04
muestra 23	comprimido recubierto con película	0,4	1,0	botella de vidrio cerrada	0,86	0,26	1,41	0,85
muestra 24	comprimido recubierto con película	0,4	2,3	botella de vidrio cerrada	0,86	0,26	1,07	0,30
muestra 25	comprimido recubierto con película	3,3	2,5	botella de vidrio cerrada	0,76	0,25	0,80	0,30
muestra 26	comprimido recubierto con película	13,4	2,5	botella de vidrio cerrada	0,74	0,25	0,77	0,27
muestra 27	comprimido recubierto con película	26,7	2,5	botella de vidrio cerrada	0,60	0,20	0,61	0,20
muestra 28	comprimido recubierto con película	26,7	10	botella de vidrio cerrada	0,61	0,20	0,61	0,20

Resultados del experimento 2

Se midieron los productos descompuestos antes de la conservación y después de la conservación a 40°C, 75% HR durante 2 meses, y los resultados del producto descompuesto total y U-6 que aumentaron notablemente en ausencia de ácido orgánico se muestran en la Tabla 47.

[Tabla 47]

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 2 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 2 (control de comparación)	comprimido recubierto con película	0,4	0	botella de vidrio cerrada	0,68	0,31	1,91	1,38
muestra 18	comprimido recubierto con película	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,88	0,26	1,11	0,47
				abrir la botella de vidrio	0,88	0,26	0,99	0,39
muestra 19	comprimido recubierto con película	0,4	10,0	botella de vidrio cerrada	0,89	0,26	1,03	0,44
				abrir la botella de vidrio	0,89	0,26	1,38	0,37
muestra 20	comprimido recubierto con película	0,4	10,0	botella de vidrio cerrada	0,88	0,26	1,08	0,47
				abrir la botella de vidrio	0,88	0,26	1,09	0,37

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 2 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 21	comprimido recubierto con película	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,91	0,28	1,90	1,08
				abrir la botella de vidrio	0,91	0,28	1,17	0,52
muestra 22	comprimido recubierto con película	0,4	0,5	botella de vidrio cerrada	0,95	0,28	1,47	0,87
				abrir la botella de vidrio	0,95	0,28	1,00	0,4,6
muestra 23	comprimido recubierto con película	0,4	1,0	botella de vidrio cerrada	0,8,6	0,26	1,45	0,74
				abrir la botella de vidrio	0,8,6	0,26	0,97	0,40
muestra 24	comprimido recubierto con película	0,4	2,3	botella de vidrio cerrada	0,8,6	0,26	1,01	0,43
				abrir la botella de vidrio	0,8,6	0,26	1,08	0,35

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 2 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 25	comprimido recubierto con película	3,3	2,5	botella de vidrio cerrada	0,7,6	0,25	0,95	0,32
				abrir la botella de vidrio	0,76	0,25	0,81	0,30
muestra 2,6	comprimido recubierto con película	13,4	2,5	botella de vidrio cerrada	0,74	0,25	0,84	0,30
				abrir la botella de vidrio	0,74	0,25	0,80	0,28
muestra 27	comprimido recubierto con película	26,7	2,5	botella de vidrio cerrada	0,60	0,20	0,78	0,30
				abrir la botella de vidrio	0,60	0,20	0,74	0,28
muestra 28	comprimido recubierto con película	26,7	2,5	botella de vidrio cerrada	0,61	0,20	0,87	0,29
				abrir la botella de vidrio	0,61	0,20	1,23	0,39

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 2 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 29	comprimido recubierto con película	1,5	2,5	botella de vidrio cerrada	0,74	0,31	0,98	0,45
				abrir la botella de vidrio	0,74	0,31	0,75	0,35
muestra 30	comprimido recubierto con película	3,0	2,5	botella de vidrio cerrada	0,71	0,29	0,81	0,34
				abrir la botella de vidrio	0,71	0,29	0,70	0,30
muestra 31	comprimido recubierto con película	6,1	2,5	botella de vidrio cerrada	0,79	0,29	0,83	0,32
				abrir la botella de vidrio	0,79	0,29	0,75	0,29
muestra 32	comprimido recubierto con película	12,1	2,5	botella de vidrio cerrada	0,68	0,27	0,72	0,29
				abrir la botella de vidrio	0,68	0,27	0,74	0,27

Resultados del experimento 3

Se midieron los productos descompuestos antes de la conservación y después de la conservación a 40°C, 75% HR durante 6 meses, y los resultados del producto descompuesto total y U-6 que aumentaron notablemente en ausencia de ácido orgánico se muestran en la Tabla 48.

[Tabla 48]

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 6 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
muestra 2 (control de comparación)	comprimido recubierto con película	0,4	0	botella de vidrio cerrada	0,68	0,31	2,80	2,07
				abrir la botella de vidrio	0,68	0,31	3,19	2,1
muestra 18	comprimido recubierto con película	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,88	0,26	1,45	0,65
				abrir la botella de vidrio	0,88	0,26	1,18	0,50
muestra 19	comprimido recubierto con película	0,4	10,0	botella de vidrio cerrada	0,89	0,26	1,03	0,54
				abrir la botella de vidrio	0,89	0,26	1,49	0,46
muestra 20	comprimido recubierto con película	0,4	10,0	botella de vidrio cerrada	0,89	0,26	1,21	0,58

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 6 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
				botella de clase abierta	0,88	0,2,6	1,77	0,48
muestra 21	comprimido cubierta con película	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,91	0,28	2,66	1,77
				abrir la botella de vidrio	0,91	0,28	1,59	0,87
muestra 22	comprimido recubierto con película	0,4	0,5	botella de vidrio cerrada	0,95	0,28	2,32	1,45
				abrir la botella de vidrio	0,95	0,28	1,50	0,66
muestra 23	comprimido recubierto con película	0,4	1,0	botella de vidrio cerrada	0,86	0,26	1,92	1,12
				abrir la botella de vidrio	0,86	0,26	1,16	0,58
muestra 24	comprimido recubierto con película	0,4	2,3	botella de vidrio cerrada	0,86	0,26	1,29	0,65

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 6 meses								
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto A (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación	
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-6 (%)
				abrir la botella de vidrio	0,86	0,26	1,15	0,49

Mediante la adición de un ácido orgánico, se reprimió un aumento en el producto descompuesto U-6 independientemente de las condiciones de conservación y el estado de conservación. Particularmente, se reprimió notablemente un aumento en el producto descompuesto U-6, que aumenta notablemente en ausencia de un ácido orgánico.

- 5 Se reprimió notablemente U-6 cuando se añadió ácido fumárico durante la granulación por cualquiera de adición de una disolución/dispersión, incluyendo la disolución o dispersión de ácido fumárico en agua y la pulverización de la disolución o dispersión, adición de polvo incluyendo la adición de ácido orgánico como polvo, y una combinación de adición de disolución/dispersión y adición de polvo.

- 10 Se reprimió un aumento en el producto descompuesto a medida que aumentaba la concentración del ácido orgánico en el comprimido. Cuando la concentración de ácido orgánico fue del 1% o superior, se reprimió notablemente un aumento en U-6. Cuando era 2% o más, el efecto represor era aún más notable.

- 15 Mediante la adición de un ácido orgánico, se observó un notable efecto represor del producto descompuesto tanto en un comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) como en un comprimido recubierto con película, y el comprimido no recubierto (núcleo del comprimido) y el comprimido recubierto con película no mostraron diferencias en la cantidad de aumento.

Mediante la adición de un ácido orgánico, se observó un efecto represor del producto descompuesto independientemente de la concentración del compuesto A.

Ejemplo experimental 2 (método de medición del producto descompuesto)

- 20 Los comprimidos recubiertos con película del Ejemplo Comparativo 4 se examinaron para determinar la producción del producto descompuesto U-1 del compuesto B (tiempo de retención relativo: aproximadamente 0,75) y otros productos descompuestos, antes de la conservación (inicial) y después de la conservación (muestra 34). El producto descompuesto se midió por HPLC extrayendo los comprimidos con una mezcla (1:3) de agua/MeCN. Las condiciones de ensayo de HPLC son las siguientes.

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

- 25 columna: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 μ m, 4,6 mm d.i. $\times$ 100 mm (fabricado por Shiseido Co, Ltd.)

temperatura de la columna: temperatura fija alrededor de 40°C

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

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

- 30 entrega de fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B de la siguiente manera.

[Tabla 49]

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
rango de medición del área del pico: 100 min		

Ejemplo experimental 3 (método de medición del producto descompuesto)

- 35 Los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 32, 34, 3,6, 38 y 40 se examinaron para determinar la producción del producto descompuesto U-1 del compuesto B (tiempo de retención relativo: aproximadamente 0,75) y otros productos descompuestos, antes de la conservación (inicial) y después de la conservación. El producto descompuesto se midió por HPLC extrayendo los comprimidos con una mezcla de agua/MeCN (1:3). Las condiciones de ensayo de HPLC son las siguientes.

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

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

temperatura de la columna: temperatura fija alrededor de 40°C

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

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

entrega de fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B de la misma manera que en la Tabla 49.

Resultados del experimento 4

10 Se midieron los productos descompuestos antes de la conservación y después de la conservación en botella cerrada o botella abierta a 40°C, 75% HR durante 2 meses, y los resultados del producto descompuesto total y U-1 que notablemente aumentaron en ausencia de ácido orgánico se muestran en la Tabla 50.

[Tabla 50]

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 2 meses									
muestra	núcleo del comprimido o comprimido recubierto con película	concentración de compuesto B (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		después de la conservación		
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-1 (%)	producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-1 (%)	
muestra 34 (control de comparación)	comprimido recubierto con película	0,4	0	botella de vidrio cerrada	2,45	0,86	5,06	3,14	
				abrir la botella de vidrio	2,45	0,86	5,93	3,51	
muestra 36	comprimido recubierto con película	0,4	2,3	botella de vidrio cerrada	2,25	0,79	4,56	2,01	
				abrir la botella de vidrio	2,36	0,87	3,14	1,36	
muestra 38	comprimido recubierto con película	0,9	0,2	botella de vidrio cerrada	1,86	0,71	2,75	1,22	
				abrir la botella de vidrio	1,86	0,71	2,37	1,10	
muestra 40	comprimido recubierto de film	0,4	2,3	botella de vidrio cerrada	2,33	0,81	5,10	2,11	
				abrir la botella de vidrio	2,33	0,61	3,34	1,27	
muestra 42	comprimido recubierto con película	4,5	2,3	botella de vidrio cerrada	2,23	0,78	2,60	0,92	
				abrir la botella de vidrio	2,23	0,78	2,16	0,81	

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 2 meses							
muestra	núcleo del comprimido o recubierto con película	concentración de compuesto B (%)	concentración de ácido orgánico (%)	estado de conservación	antes de la conservación		
					producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-1 (%)	producto descompuesto U-1 (%)
muestra 44	comprimido recubierto con película	17,9	2,3	botella de vidrio cerrada	2,25	0,80	2,40
				abrir la botella de vidrio	2,25	0,80	2,21
							0,90
							0,79

Mediante la adición de un ácido orgánico, independientemente de las condiciones de conservación y el estado de conservación, se reprimió un aumento en el producto descompuesto U-1. Particularmente, se reprimió notablemente un aumento en el producto descompuesto U-1, que aumenta sorprendentemente en ausencia de un ácido orgánico.

- 5 Se reprimió notablemente U-1 cuando se añadió ácido fumárico durante la granulación mediante cualquiera de adición de disolución/dispersión, incluyendo la disolución o dispersión de ácido fumárico en agua y la pulverización de la disolución o dispersión, adición de polvo que incluye la adición de ácido orgánico como polvo, y una combinación de adición de disolución/dispersión y adición de polvo.

Mediante la adición de un ácido orgánico, se observó un efecto represor del producto descompuesto independientemente de la concentración del compuesto B.

10 Ejemplo experimental 4 (método de medición del producto descompuesto)

- Se examinaron los comprimidos recubiertos con película del Ejemplo comparativo 6 y los Ejemplos 42 y 44 para determinar la producción del producto descompuesto del compuesto C, antes de la conservación (inicial) y después de la conservación. El producto descompuesto U-2 (tiempo de retención relativo: aproximadamente 0,6), el producto descompuesto U-3 (tiempo de retención relativo: aproximadamente 0,8) y otros productos descompuestos se midieron extrayendo las comprimidos con una mezcla de tampón de fosfato 0,02 mol/L (pH 7,0)/ acetonitrilo (2:1) por HPLC. Las condiciones de prueba de HPLC son las siguientes.

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

columna: Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 µm, 4,6 mm d.i. × 150 mm (fabricado por Agilent)

temperatura de la columna: temperatura fija alrededor de 25°C

- 20 fase móvil A: tampón de fosfato 0,02 mol/L (pH 7,0)/mezcla de acetonitrilo (19: 1)

fase móvil B: mezcla de tampón de fosfato de acetonitrilo/0,02 mol/l (pH 7,0) (3: 2)

entrega de fase móvil: el gradiente de densidad se controló cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B de la siguiente manera.

[Tabla 51]

tiempo (min) después de la inyección	fase móvil A (%)	fase móvil B (%)
0	100	0
5	100	0
80	0	100
81	100	0
90	100	0
rango de medición del área del pico: 80 min		

25

Resultados del experimento 5

Los productos descompuestos se midieron antes de la conservación y después de la conservación en una botella de vidrio cerrada a 40°C, 75% de HR durante 1 mes, y el producto descompuesto total y las cantidades de U-2 y U-3 que aumentaron notablemente en ausencia de ácido orgánico se muestran en la Tabla 52.

[Tabla 52]

producto descompuesto después de la conservación a 40°C, 75% de HR durante 1 mes										
muestra	concentración compuesta (%)	ácido orgánico concentración (%)	conservación estado	antes de la conservación			después de la conservación			
				producto total descompuesto (%)	producto descompuesto U-2 (%)	producto descompuesto U-3 (%)	producto total descompuesto (%)	producto propuesto U-2 (%)	producto descompuesto U-3 (%)	
muestra 46 (control de comparación)	0,4	0	botella de vidrio cerrada	3,23	0,54	1,55	12,47	2,99	7,50	
			abrir la botella de vidrio	3,23	0,54	1,55	7,68	2,38	3,7,6	
muestra 48	0,4	0,3	botella de vidrio cerrada	0,87	0,10	0,10	2,39	0,31	0,98	
muestra 50	1,2	0,3	botella de vidrio cerrada	1,13	0,11	0,13	3,69	0,38	1,62	
			abrir la botella de vidrio	1,13	0,11	0,13	4,32	0,63	2,29	

Mediante la adición de un ácido orgánico, se reprimió un aumento en los productos descompuestos U-2 y U-3 independientemente de las condiciones de conservación y el estado de conservación. Particularmente, se reprimió notablemente un aumento en los productos descompuestos U-2 y U-3 que aumentan notablemente en ausencia de ácido orgánico.

- 5 Mediante la adición de un ácido orgánico, se observó un efecto represor del producto descompuesto independientemente de la concentración del compuesto C.

Aplicabilidad industrial

- 10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica estabilizada que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico. Para ser específico, dado que se suprime el desarrollo de un producto descompuesto del principio farmacéuticamente activo (no peptídico) en la composición farmacéutica, se proporciona una composición farmacéutica más estable. De acuerdo con la presente invención, además, dado que el desarrollo de un producto descompuesto del principio farmacéuticamente activo se reprime independientemente de estar en una botella cerrada/botella abierta, se puede proporcionar una composición farmacéutica también superior en cuanto a la estabilidad de la conservación.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estabilizada que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico, un excipiente y un compuesto ácido como estabilizador, en el que el principio farmacéuticamente activo no peptídico es 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una de sus sales, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales, o 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales, y en donde el compuesto ácido es ácido fumárico.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el excipiente tiene un pH de 4,5 o superior cuando se disuelve o dispersa en agua.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el excipiente es uno cualquiera o más tipos seleccionados del grupo que consiste en manitol, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón de maíz, óxido de titanio (TiO₂) y ácido silícico anhidro ligero.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que es una preparación sólida.
5. Un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende un principio farmacéuticamente activo no peptídico y un excipiente, que comprende añadir un compuesto ácido a la composición farmacéutica, en el que el principio farmacéuticamente activo no peptídico es 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una de sus sales, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales, o 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales, y en donde el compuesto ácido es ácido fumárico.