

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 182**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2012 PCT/JP2012/070314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2012 E 12822801 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2742941**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un derivado de diamina**

30 Prioridad:

10.08.2011 JP 2011174946

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

20.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ISHIDOH, KOICHI y
MATSUURA, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 673 182 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

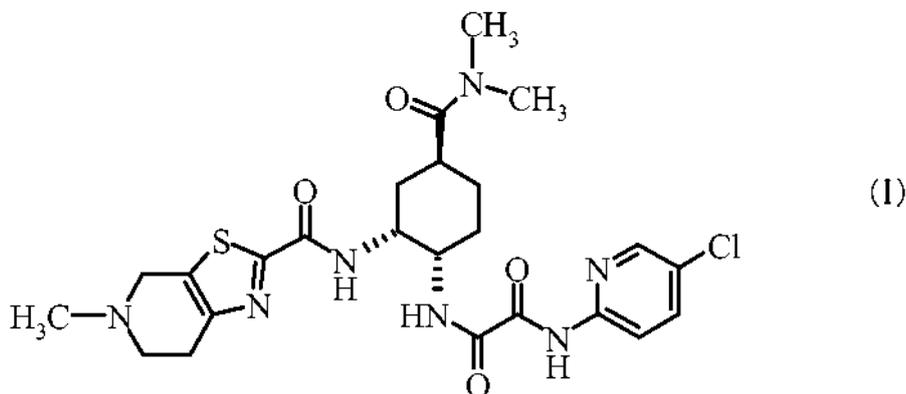
Composición farmacéutica que contiene un derivado de diamina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica como formulación sólida con sus propiedades de disolución mejoradas, que contiene un compuesto que exhibe un efecto inhibitor sobre el factor X de la coagulación sanguínea y que es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades trombóticas.

Técnica antecedente

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



10 (en la presente memoria descriptiva, el compuesto representado por la fórmula (I) también se denomina compuesto I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que un solvato del mismo exhibe un efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación sanguínea activado (en lo sucesivo, también denominado FXa en la presente memoria) y que es útil como fármaco, particularmente, un inhibidor del factor X de la coagulación sanguínea activado (en lo sucesivo, también denominado inhibidor de FXa o anti-FXa en la presente memoria descriptiva) y/o un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia (documentos de patente 1 a 6).

15 El Compuesto I es un compuesto básico que exhibe solubilidad favorable en una solución acuosa fuertemente ácida, pero solubilidad reducida en una solución acuosa que tiene un pH en la región neutra (por ejemplo, un tampón neutro). Por lo tanto, una formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo como principio activo exhibe una mala propiedad de disolución del compuesto I o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo en una solución acuosa que tiene un pH en la región neutra. Los procedimientos para mejorar la velocidad de disolución del principio activo, que comprenden preparar una composición que contiene compuesto I combinado con un alcohol de azúcar y/o un aditivo de hinchamiento en agua (documento de patente 4), que comprende recubrir una composición que contiene el compuesto I con uno o dos o más agentes de recubrimiento seleccionados entre un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de ácido acrílico y un sacárido (documento de patente 4) o que comprenden ajustar la proporción del compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo en una composición farmacéutica (documento de patente 5) se conocen como procedimientos para mejorar dicha propiedad de disolución en la región neutra de una formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un solvato del mismo como principio activo. Como alternativa, se sabe que la propiedad de disolución en la región neutra de una formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo como principio activo se mejora produciendo un material granulado que contiene el compuesto I para su uso en la formulación en condiciones para mantener el contenido de agua máximo del material granulado durante la granulación al 10 % o menos (documento de patente 6).

Asimismo, una formulación de liberación sostenida que contiene el compuesto I se conoce como una formulación que contiene el compuesto I (documentos de patente 7 a 9).

Lista de citas

Documentos de patente

- 40 Documento de patente 1: WO 2003/000657
 Documento de patente 2: WO 2003/000680
 Documento de patente 3: WO 2003/016302
 Documento de patente 4: WO 2008/129846 (EP 2140867 A1)

Documento de patente 5: WO 2010/147169
 Documento de patente 6: WO 2011/115067
 Documento de patente 7: WO 2011/102504
 Documento de patente 8: WO 2011/102505
 Documento de patente 9: WO 2011/102506

Sumario de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, que se disuelve favorablemente en la región neutra.

Solución al problema

Como resultado del estudio de la propiedad de disolución de una formulación sólida que comprende el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, los presentes inventores han descubierto que, tras la exposición a una solución acuosa que tiene un pH superior al de la región neutra, tal formulación forma una estructura de tipo gel, lo que da como resultado una disolución retardada del fármaco contenido en la formulación. Los presentes inventores descubrieron además que la adición de un componente ácido a la formulación sólida que comprende el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, evita la formación de esta estructura de tipo gel para mejorar de este modo la propiedad de disolución del compuesto I o sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo a partir de la formulación. Según estos hallazgos, se ha realizado la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

- [1] una formulación sólida que contiene (A) compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y (B) uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en carmelosa y ácido fumárico, en el que una forma de dosificación de la formulación sólida es un comprimido o una cápsula;
- [2] la formulación sólida de acuerdo con [1], en la que la forma de dosificación es un comprimido;
- [3] la formulación sólida de acuerdo con [1], en la que el componente (B) es ácido fumárico;
- [4] la formulación sólida de acuerdo con [1], que es un comprimido de liberación inmediata o una cápsula;
- [5] la formulación sólida de acuerdo con [1], que comprende el componente (A) y el componente (B) dentro de los gránulos; y
- [6] la formulación sólida de acuerdo con [1], que comprende el componente (A) dentro de los gránulos y comprende el componente (B) fuera de los gránulos.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona una formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo y que tiene una propiedad de disolución favorable en el intervalo neutro. La formulación sólida de la presente invención además tiene una característica tan excelente que la formulación sólida exhibe una propiedad de disolución favorable independientemente de la densidad de un comprimido.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1A] La Figura 1A es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones A a C. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I, y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 1B] La Figura 1B es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones A y L a N. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 1C] La Figura 1C es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones A a C y L a N. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 2A] La Figura 2A es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones A a C. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 2B] La Figura 2B es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones A y L a N. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 2C] La Figura 2C es un diagrama que muestra las propiedades de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones A a C y L a N. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 3A] La Figura 3A es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo

neuro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones D a F. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I, y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 3B] La Figura 3B es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones D y O a Q. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 3C] La Figura 3C es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones D a F y O a Q. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 4A] La Figura 4A es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones D a F. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 4B] La Figura 4B es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones D y O a Q. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 4C] La Figura 4C es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones D a F y O a Q. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 5] La Figura 5 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones G y H. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones G y H. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 7] La Figura 7 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones J y K. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 8] La Figura 8 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones J y K. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos no recubiertos que tienen las formulaciones R y S. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

[Figura 10] La Figura 10 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones R y S. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

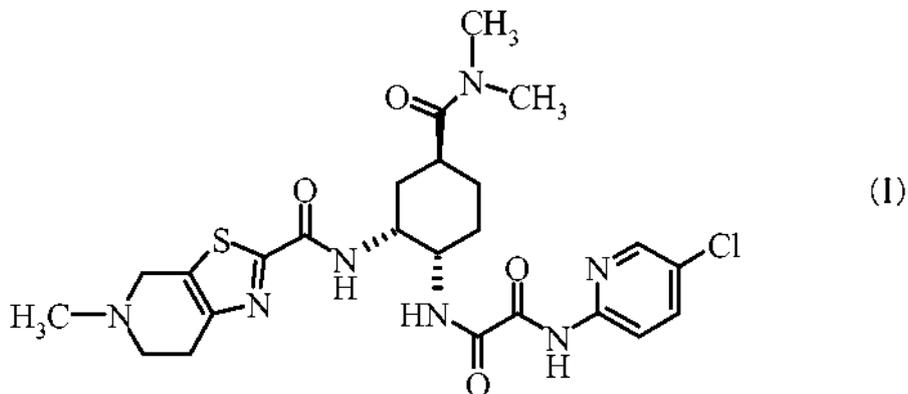
[Figura 11] La Figura 11 es un diagrama que muestra la propiedad de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para comprimidos recubiertos con película que tienen las formulaciones T a V. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I y el eje horizontal muestra el tiempo (min).

Descripción de las realizaciones

En la presente memoria descriptiva, "acidez" se refiere a un pH (exponente de iones hidrógeno) menor que 7. "Neutralidad" se refiere a un pH de 7.

La "región neutra" empleada en relación con la propiedad de disolución de la composición farmacéutica de la presente invención se refiere a un intervalo de pH de 6 o superior y 8 o inferior.

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



se denomina edoxabán (N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo [5,4-c] piridin-2-carboxamido)ciclohexil]oxamida) como denominación común internacional

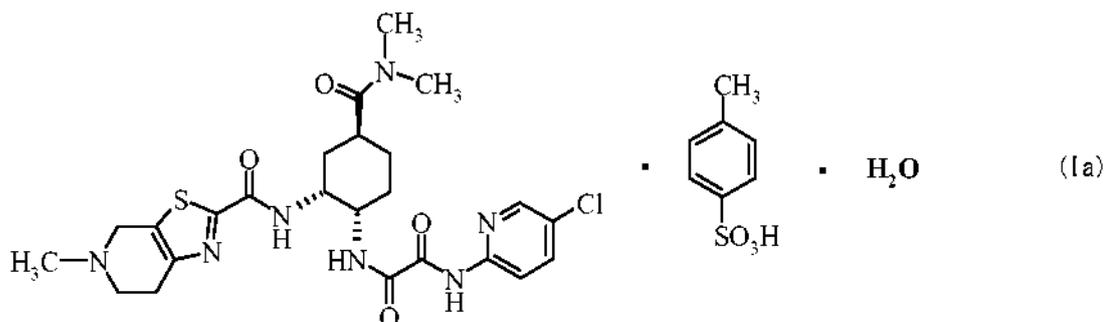
(DCI).

El Compuesto I puede ser un solvato (incluyendo hidratos) o puede ser una sal farmacológicamente aceptable o un solvato (incluyendo hidratos) de la sal.

5 Los ejemplos de la sal del compuesto I incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, citrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato, 2-hidroxi-etanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

La sal del compuesto I es, preferentemente, clorhidrato, tartrato o p-toluenosulfonato, particularmente preferentemente p-toluenosulfonato.

10 Los ejemplos preferentes del compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo pueden incluir los siguientes compuestos: N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanediamida; clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanediamida; p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanediamida; y
15 p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanediamida monohidrato representados por la fórmula (Ia) siguiente:



20 (en la presente memoria descriptiva, el compuesto representado por la fórmula (Ia) también se denomina compuesto Ia).

El compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, se puede producir mediante un procedimiento descrito en los documentos de patente 1 a 3 o un procedimiento equivalente al mismo.

25 La eficacia y seguridad de las composiciones farmacéuticas para la administración oral, tales como comprimidos, se ven influidas en gran medida por la propiedad de disolución del principio o principios activos. De ese modo, los criterios relativos a la propiedad de disolución se definen en cada país. Por ejemplo, en Japón, EE.UU. y Europa, la farmacopea especifica un procedimiento para una prueba de disolución. En la prueba de disolución se usan diversos medios de disolución. Estos medios de disolución se ajustan a un intervalo de pH de 1 a 8. Por ejemplo, los medios de disolución fuertemente ácidos (por ejemplo, primer fluido JP descrito en la farmacopea japonesa y soluciones de ácido clorhídrico 0,1 N), los medios de disolución de pH 3 a 5 (por ejemplo, tampones de ácido acético-acetato de sodio y tampón McIlvaine), los medios de disolución de pH 6,8 (por ejemplo, 2º fluido de JP descrito en la farmacopea japonesa y tampones de fosfato de pH 6,8) y agua se muestran como los medios de disolución en la farmacopea o similar de cada país. Se requiere que las formulaciones para administración oral tengan una propiedad de disolución favorable en los ensayos de disolución usando estos medios de disolución.

35 El Compuesto I es un compuesto básico que exhibe solubilidad favorable en una solución acuosa fuertemente ácida, pero solubilidad reducida en una solución acuosa en el intervalo neutro (tampón neutro, etc.). Por lo tanto, una composición farmacéutica que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo también exhibe una mala propiedad de disolución del compuesto I o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo en una solución acuosa que tiene un pH en la región neutra.

40 Una de las características de la presente invención es mejorar la velocidad de disolución en la región neutra de una composición farmacéutica que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo formulando la composición farmacéutica que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo con el componente ácido (B) seleccionado entre el grupo que consiste en carmelosa y ácido fumárico.

45 La cantidad del componente ácido (B) contenido en la composición farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada y los expertos en la técnica pueden determinarla apropiadamente usando el procedimiento

de prueba de disolución y los criterios de disolución descritos en la presente memoria descriptiva para que la composición farmacéutica exhiba la propiedad de disolución deseada. La cantidad del componente ácido (B) contenida en la composición farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada, y sin embargo, el componente ácido (B) está contenido en una cantidad de 0,1 % en peso a 80 % en peso, de 0,1 % en peso a 70 % en peso, de 0,1 % en peso a 60% en peso, de 0,1 % en peso a 50% en peso, de 0,1 % en peso a 40% en peso, de 0,1 % en peso a 30% en peso, de 0,1 % en peso a 20 % en peso o de 0,1 % en peso a 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de 1 % en peso a 50 % en peso, de 1% en peso a 40% en peso, de 1% en peso a 30% en peso, de 1% en peso a 20 % en peso o de 1% en peso a 10 % en peso, más preferentemente en una cantidad de 1 % en peso a 20 % en peso, de 1% en peso a 10% en peso o de 1% en peso a 5% en peso, con respecto a, por ejemplo, el peso de un comprimido.

No se impone ninguna limitación particular sobre un excipiente empleado en la composición farmacéutica de la presente invención, siempre que los expertos en la técnica usen habitualmente el excipiente. Los ejemplos preferentes del excipiente incluyen alcoholes de azúcar, aditivos de hinchamiento en agua y sus combinaciones.

El alcohol de azúcar es, preferentemente, manitol, eritritol o xilitol, o similares, particularmente preferentemente manitol.

El aditivo de hinchamiento en agua significa un aditivo para productos farmacéuticos que se hincha cuando se añade agua al mismo. Los ejemplos del aditivo de hinchamiento en agua incluyen excipientes y bases que tienen capacidad de hincharse en agua. No se impone ninguna limitación particular sobre el aditivo de hinchamiento en agua empleado en la presente invención, siempre que los expertos en la técnica usen normalmente el aditivo de hinchamiento en agua. Los ejemplos del aditivo de hinchamiento en agua incluyen almidón pregelatinizado, almidón gelatinizado, celulosa cristalina, carboximetilalmidón sódica, carmelosa (carboximetilcelulosa), carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica (croscarmelloseximetilcelulosa sódica), lecitina de soja, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, polvo de tragacanto, bentonita y sus combinaciones. El aditivo de hinchamiento en agua es, preferentemente, almidón pregelatinizado o celulosa cristalina, particularmente preferentemente almidón pregelatinizado.

La formulación sólida de la presente invención contiene, preferentemente, un alcohol de azúcar en una cantidad de 0,01 a 99,0 % en peso, preferentemente de 20 a 80 % en peso, más preferentemente de 40 a 60 % en peso. Asimismo, la formulación sólida de la presente invención contiene, preferentemente, un aditivo de hinchamiento en agua en una cantidad de 0,01 a 90,0 % en peso, preferentemente de 0,1 a 80 % en peso, más preferentemente de 5 a 50 % peso. En el caso en el que la formulación sólida contiene el aditivo de hinchamiento en agua y alcohol de azúcar, la relación entre el aditivo de hinchamiento en agua y el alcohol de azúcar en la formulación es, preferentemente, de 0,05 a 50 partes en peso (alcohol de azúcar) a 1 parte en peso (aditivo de hinchamiento en agua), más preferentemente, de 1 a 10 partes en peso (alcohol de azúcar), particularmente preferentemente, de 1,5 a 4 partes en peso (alcohol de azúcar).

Además del componente ácido (B) y el alcohol de azúcar y/o el aditivo de hinchamiento en agua, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un excipiente soluble en agua distinto del alcohol de azúcar, un excipiente insoluble en agua, un agente de ajuste del pH, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente fluidificante, un agente colorante, un agente de glaseado, etc.

Los ejemplos de excipientes solubles en agua incluyen, pero sin limitación: sacáridos, tales como fructosa, sacarosa purificada, sacarosa, gránulos esféricos de sacarosa purificada, lactosa, lactosa anhidra, gránulos esféricos de sacarosa-almidón, almidón semidigerido, glucosa, glucosa hidrato, pululano y β -ciclodextrina; y ácido aminoetil sulfónico, cloruro sódico, ácido cítrico, citrato de sodio, glicina, gluconato de calcio, L-glutamina, ácido tartárico, hidrogenotartato de potasio, carbonato de amonio, dextrano 40, dextrina, lactato de calcio, povidona, macrogol (polietilenglicol) 1500, macrogol 1540, macrogol 4000, macrogol 6000, ácido cítrico anhidro, ácido DL-málico, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio y dihidrogenofosfato de sodio. El excipiente soluble en agua se selecciona, preferentemente, entre sacáridos. Ejemplos específicos incluyen sacarosa purificada, sacarosa, lactosa, gránulos de lactosa, glucosa, glucosa hidrato o pululano. De estos, la lactosa es más preferente.

Los ejemplos de excipientes insolubles en agua incluyen, aunque sin limitaciones, L-ácido aspártico, ácido algínico, carmelosa sódica, dióxido de silicio anhidro, crospovidona, glicerofosfato de calcio, aluminato silicato de magnesio, silicato de calcio, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, polvo de celulosa, silicato de aluminio sintético, silicato de aluminio sintético/hidroxipropilalmidón/celulosa cristalina, almidón de trigo, almidón de arroz, ftalato acetato de celulosa, óxido de titanio, óxido de magnesio, aminoacetato de dihidroxialuminio, fosfato terciario de calcio, talco, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, silicato de aluminio natural, almidón de maíz, almidón de maíz granulado, almidón de patata, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidrogenofosfato de calcio anhidro, hidrogenofosfato de calcio anhidro granulado o dihidrogenofosfato de calcio. De estos, son preferentes como excipientes insolubles en agua celulosa cristalina o polvo de celulosa.

Los ejemplos de ajustadores de pH incluyen, aunque sin limitaciones, ácido adípico, ácido cítrico, citrato de calcio, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, ácido láctico, lactato de calcio, ácido fumárico, fumarato de sodio, ácido maleico, ácido

cítrico anhidro, monohidrogenofosfato de sodio anhidro, y ácido málico. De estos, se prefiere el ácido fumárico como ajustador de pH.

5 Los ejemplos de disgregantes incluyen, aunque sin limitaciones, ácido adípico, ácido algínico, almidón gelatinizado, carboximetilalmidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, dióxido de silicio anhidro, citrato de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, ftalato acetato de celulosa, estearato de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz, polvo de tragacanto, almidón de patata, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, almidón pregelatinizado, fumarato monosódico, povidona, ácido cítrico anhidro, metilcelulosa o 10 dihidrogenofosfato de calcio. Preferentemente, al menos uno o más disgregantes contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención son ácidos orgánicos y/o sales de los mismos. Los ejemplos de disgregantes preferentes contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen carmelosa, carmelosa cálcica y carboximetilalmidón sódico.

15 Los ejemplos de aglutinantes incluyen, aunque sin limitaciones, maltosa goma arábica, polvo de goma arábica, alginato sódico, éster de alginato de propilenglicol, polvo de gelatina hidrolizada, ácido silícico anhidro ligero-almidón hidrolizado, fructosa, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, dióxido de silicio anhidro, polvo de agar, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa que contiene ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, polivinilpirrolidona de alto peso molecular, copolidona, almidón de arroz, resina de acetato de polivinilo, ftalato acetato de celulosa, sulfosuccinato sódico de dioctilo, aminoacetato de 20 dihidroxialuminio, tartrato de sodio potasio, éster de ácido graso de sacarosa, gelatina purificada, sacarosa purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, tragacanto, polvo de tragacanto, lactosa, glicerina concentrada, sacarosa, almidón de patata, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilmetilcelulosa 2208, hidroxipropilmetilcelulosa 2906, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, ácido fumárico, mezclas de ácido 25 fumárico-ácido esteárico-acetal polivinílico-dietilaminoacetato-hidroxipropilmetil celulosa 2910, pululano, povidona, alcohol polivinílico (producto completamente saponificado), alcohol polivinílico (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 20000, D-manitol o metilcelulosa. Los ejemplos de aglutinantes preferentes contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen polímeros de carboxivinilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y povidona.

30 Los ejemplos de lubricantes incluyen, aunque sin limitaciones, grasa de cacao, cera de carnauba, dióxido de silicio anhidro, gel de hidróxido de aluminio seco, éster de ácido graso de glicerina, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, aceite endurecido, silicato de aluminio sintético, cera de abeja blanca, óxido de magnesio, tartrato de sodio potasio, éster de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, alcohol estearílico, estearato de polioxilo 40, cetanol, aceite endurecido de soja, gelatina, talco, 35 carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, almidón de maíz, almidón de patata, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, macrogol 600, macrogol 4000, macrogol 6000, cera de abeja, aluminato metasilicato de magnesio, laurato de sodio o sulfato de magnesio. Preferentemente, al menos uno o más lubricantes contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención son ácidos orgánicos y/o sales de los mismos. Los ejemplos de lubricantes preferentes contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen 40 estearilfumarato de sodio.

Los ejemplos de agentes fluidificantes incluyen, aunque sin limitaciones, dióxido de silicio anhidro, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, fosfato terciario de calcio, talco, almidón de maíz o aluminometasilicato de magnesio.

45 Los ejemplos de agentes colorantes pueden incluir, aunque sin limitaciones, sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, β -caroteno, óxido de hierro negro, azul alimentario n.º 1, azul alimentario n.º 2, rojo alimentario n.º 2, rojo alimentario n.º 3, rojo alimentario n.º 102, amarillo alimentario n.º 4 o amarillo alimentario n.º 5.

50 Los ejemplos de agentes de glaseado incluyen, aunque sin limitaciones, cera de carnauba, aceite endurecido, una resina de acetato de polivinilo, cera de abeja blanca, dióxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxilo 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina purificada/cera de carnauba, cetanol, talco, aluminio de plata coloreado, goma laca blanca, parafina, povidona, macrogol 1500, macrogol 4000, macrogol 6000, cera de abeja, monoestearato de glicerina o rosina. El agente de glaseado es, preferentemente, cera de carnauba, dióxido de titanio o talco.

La forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es una formulación sólida.

55 La formulación sólida está en forma de un comprimido o una cápsula, incluso más preferentemente en forma de un comprimido. La formulación sólida que puede administrarse por vía oral se puede producir a través de procedimientos ampliamente conocidos.

Los gránulos se pueden producir mezclando el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o

un solvato del mismo con un componente ácido (B), un alcohol de azúcar y/o un aditivo de hinchamiento en agua, y aditivos opcionales tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, y otros miembros apropiados, y granulando la mezcla uniforme obtenida de este modo mediante una técnica adecuada. Además, los gránulos así producidos pueden recubrirse con un agente de recubrimiento por medio de un recubridor de lecho fluidizado pulverizando una suspensión/solución del agente de recubrimiento sobre los gránulos.

Se puede producir un polvo o microgránulos mezclando el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo con un componente ácido (B), un alcohol de azúcar y/o un aditivo de hinchamiento en agua, y aditivos opcionales, tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante y otros miembros adecuados, para formar una mezcla uniforme, y pulverizando o microgranulando la mezcla obtenida de este modo mediante una técnica adecuada. Además, el polvo o los microgránulos así producidos pueden recubrirse con un agente de recubrimiento por medio de un recubridor de lecho fluidizado pulverizando una suspensión/solución del agente de recubrimiento sobre el polvo o los microgránulos.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en la forma de dosificación de una cápsula, los gránulos o polvos mencionados anteriormente pueden encapsularse con cápsulas de revestimiento.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido, los comprimidos pueden producirse directamente mediante moldeo por compresión de una mezcla en polvo que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo y aditivos aceptables para productos farmacéuticos. Como alternativa, los comprimidos pueden producirse mediante granulación de una mezcla en polvo que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo y aditivos aceptables para productos farmacéuticos, mediante una técnica, tal como granulación en lecho fluidizado o granulación de alto cizallamiento, seguida de moldeo por compresión de los gránulos formados. La presión del moldeo por compresión puede determinarse dentro de un intervalo apropiado, siempre que el efecto de la presente invención no se vea afectado. El moldeo por compresión se realiza, preferentemente, a, por ejemplo, de 5 a 30 kN, preferentemente a de 6 a 29 kN. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido, la densidad del comprimido no está particularmente limitada, por ejemplo, de 1,1 A 1,5 mg/mm³, preferentemente, de 1,2 a 1,4 mg/mm³. Además, ejemplos de la forma del comprimido incluyen, aunque sin limitaciones concretas, lente, disco, redondos, ovalados (por ejemplo, comprimidos oblongos), formas poligonales (por ejemplo, triángulo o rombo) y de lágrima. Además, el comprimido producido puede recubrirse adicionalmente con un agente de recubrimiento por medio de un recubridor de cubeta pulverizando una suspensión/solución de los agentes de recubrimiento sobre los comprimidos.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es un comprimido o una cápsula, el compuesto I o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo, y el componente ácido (B) pueden estar contenidos dentro de los mismos gránulos. Como alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede asumir una forma en la que el compuesto I o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo, está contenido dentro de los gránulos y el componente ácido (B) está contenido fuera de los gránulos.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una formulación sólida, la formulación sólida puede comprender un agente de recubrimiento. La formulación sólida recubierta no está limitada a formulaciones sólidas recubiertas, tales como comprimidos recubiertos y abarca diversas formulaciones sólidas que comprenden agentes de recubrimiento. Por ejemplo, una formulación sólida que contiene el compuesto I o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo, en el que los agentes de recubrimiento se formulan en forma de matriz en la formulación sólida también se incluye en la presente invención.

Los ejemplos del agente de recubrimiento pueden incluir agentes de recubrimiento generalmente empleados en la fabricación farmacéutica para recubrir comprimidos y gránulos con los mismos. Preferentemente, el agente de recubrimiento tiene baja solubilidad dentro del intervalo de pH en el intestino. Específicamente, se prefiere generalmente un agente de recubrimiento que sea difícil de disolver dentro del intervalo de pH en el intestino, en comparación con un agente de recubrimiento entérico. Los ejemplos de agentes de recubrimiento preferentes incluyen: derivados de celulosa tales como hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y metilcelulosa; compuestos de polivinilo tales como poli (alcohol vinílico), povidona (polivinilpirrolidona), dietilaminoacetato de polivinilacetato y resinas de acetato de vinilo; derivados de acrilato, tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y dispersión del copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo; sacáridos tales como sacarosa y manitol; y combinaciones de los mismos. Los ejemplos preferentes de agentes de recubrimiento incluyen hipromelosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico y sus combinaciones. Los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen hipromelosa.

En la presente invención, el agente de recubrimiento mencionado anteriormente y otros aditivos requeridos para preparar una suspensión de recubrimiento (por ejemplo, un plastificante) se pueden incorporar en combinación en la composición. Los ejemplos de los aditivos requeridos para preparar una suspensión de recubrimiento (por ejemplo, plastificante) incluyen macrogles (polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de 1.000 a 35.000) tales como macrogol 1000, macrogol 1500, macrogol 1540, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 8000, macrogol 20000 y macrogol 35000, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de sacarosa, aceite de ricino, citrato

de trietilo, triacetina y talco. Los agentes de recubrimiento mencionados anteriormente pueden contener adicionalmente el agente colorante mencionado anteriormente y la mezcla puede incorporarse a la composición farmacéutica de la presente invención.

5 La composición farmacéutica de la presente invención contiene de 0,5 a 20 % en peso, preferentemente de 1,0 a 15 % en peso, más preferentemente de 1,5 a 10% en peso de los agentes de recubrimiento.

10 En la presente invención, la formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, puede recubrirse con el agente de recubrimiento mencionado anteriormente a través de un procedimiento de recubrimiento ampliamente conocido para el recubrimiento de la formulación sólida. No se impone ninguna limitación particular sobre el procedimiento de recubrimiento y, por ejemplo, se puede emplear un procedimiento de recubrimiento por pulverización en el que se pulveriza una solución/dispersión del agente de recubrimiento sobre una formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, por medio de un recubridor de lecho fluidizado o un recubridor en cubeta, un procedimiento de recubrimiento por inmersión en el que una formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo se sumerge en una suspensión de recubrimiento; y un procedimiento de recubrimiento en seco que emplea impacto en un flujo de gas. La formulación sólida que contiene el compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo que no se ha sometido al procedimiento de recubrimiento, se puede producir a través de un procedimiento convencionalmente conocido.

20 La cantidad de compuesto I o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo contenido en una unidad de la composición farmacéutica, está generalmente en el intervalo de 1 mg a 200 mg, preferentemente de 5 mg a 100 mg, de 5 mg a 90 mg, 5 de mg a 80 mg, de 5 mg a 75 mg, de 5 mg a 70 mg o de 5 mg a 60 mg, más preferentemente de 15 mg a 60 mg, en términos de la forma libre del compuesto I.

25 La propiedad de disolución del compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo de la composición farmacéutica de la presente invención puede evaluarse mediante, por ejemplo, por ejemplo, ensayos de disolución desveladas en la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea de Estados Unidos (USP), y la Farmacopea Europea. Se describirán ejemplos del medio de prueba empleado en las pruebas de disolución.

Los ejemplos no limitantes del medio de disolución fuertemente ácido anteriormente mencionado incluyen el primer fluido JP descrito en la farmacopea japonesa; y "HCl 0,1N USP, fluido gástrico simulado sin enzima" descrito en la Farmacopea de Estados Unidos.

30 Los ejemplos no limitantes del medio de prueba de disolución (pH 6,8) incluyen el segundo fluido JP y tampón de fosfato (pH 6,8) descrito en la Farmacopea japonesa, "tampón de fosfato USP (pH 6,8)", fluido intestinal simulado sin enzima descrito en la Farmacopea de Estados y solución tampón de fosfato (pH 6,8) descrita en la Farmacopea Europea.

35 Además, los medios de prueba de disolución (pH 3 a 5) pueden ser un medio de prueba que tiene un pH de 4,0 o un pH de 4,5. Los ejemplos específicos incluyen tampón de ácido acético-acetato de sodio descrito en la Farmacopea Japonesa, "tampón acetato USP" descrito en la Farmacopea de Estados y solución tampón Acetato (pH 4,5) descrita en la Farmacopea Europea. Además, también puede usarse un tampón de Mcllvaine diluido de pH 4,0. Sin embargo, el medio de prueba de disolución de pH 3 a 5 no está limitado a los ejemplos anteriores.

40 Estos medios de prueba de disolución se preparan a través de procedimientos descritos en la farmacopea correspondiente o similar de cada país. Cuando el medio de prueba de disolución usado es una solución tampón, la variación del pH del medio de prueba está preferentemente dentro de $\pm 0,05$ del pH definido para cada medio de disolución.

45 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se somete a una prueba de disolución de acuerdo con el procedimiento descrito en el procedimiento de prueba de disolución de la Farmacopea Japonesa (procedimiento de paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición exhibe un porcentaje de disolución promedio de compuesto I, en un medio de prueba de disolución que tiene un pH de 6,8, de 70 % o más en 45 minutos después del inicio de la prueba de disolución, preferentemente de 75 % o más en 45 minutos después del inicio, incluso más preferentemente de 80 % o más en 45 minutos después del inicio.

50 Además, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se somete a una prueba de disolución de acuerdo con el procedimiento descrito en el procedimiento de prueba de disolución de la Farmacopea Japonesa (procedimiento de paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición exhibe un porcentaje de disolución promedio de compuesto I, en un medio de prueba de disolución que tiene un pH de 4,5, preferentemente de 85 % o más en 30 minutos después del inicio de la prueba de disolución, más preferentemente de 85 % o más en los 15 minutos posteriores al inicio.

55 La composición farmacéutica de la presente invención exhibe un alto efecto inhibitorio sobre el factor X de coagulación sanguínea activado (FXa) y, como tal, es útil como agente anticoagulante o agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia. La composición farmacéutica de la presente invención es útil como fármaco para

5 mamíferos, incluidos seres humanos, un inhibidor del factor X de la coagulación sanguínea activado, un agente anticoagulante, un agente para prevenir y/o tratar la trombosis y/o embolia, un agente para prevenir y/o tratar enfermedades tromboticas y, adicionalmente, un agente para prevenir (en la presente memoria descriptiva, la prevención incluye prevención secundaria) y/o tratar infarto cerebral, embolia cerebral, infarto pulmonar, embolia pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho, trombo y/o embolia que acompañan a la fibrilación auricular no valvular (FANV), trombosis venosa profunda, trombosis venosa profunda tras cirugía, trombosis después de prótesis valvular/reemplazo articular, tromboembolia después de reemplazo total de cadera (THC), tromboembolia después de reemplazo total de rodilla (TKR), tromboembolia después de cirugía de fractura de cadera (HFS), trombosis y/o reoclusión después de revascularización, enfermedad de Buerger, síndrome de coagulación intravascular diseminada, síndrome de respuesta sistémica inflamatoria (SIRS), síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), trombosis en el momento de la circulación extracorpórea o coagulación sanguínea en el momento de la extracción de sangre.

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a Ejemplos. Sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a estos de ninguna manera.

15 **Ejemplos**

En los presentes Ejemplos, la propiedad de disolución se ensayó de acuerdo con el segundo procedimiento (procedimiento de paletas; 50 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa. La cantidad de disolución se calculó como un porcentaje promedio de disolución de 6 comprimidos. El medio de disolución utilizado fue tampón de fosfato de pH 6,8 (tampón de fosfato USP (pH 6,8)).

20 Los siguientes ingredientes se usaron en los presentes Ejemplos: excipiente: D-manitol (fabricado por Roquette Corp. (nombre comercial: Pearitol 50C) y almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corp. (nombre comercial: PCS PC-10)), disgregante: crospovidona (fabricada por ISP (nombre comercial: Polyplasdone INF-10)), carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd. (nombre comercial: NS-300)), croscarmelosa sódica (fabricada por FMC Biopolymer (nombre comercial: Ac-Di-Sol)), carmelosa sódica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd. (nombre comercial: ECG-505)), o carboximetilalmidón sódico (fabricado por JRS Pharma (nombre comercial: EXPLOTAB)), aglutinante: hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd. (nombre comercial: HPC-L)), ajustador del pH: ácido fumárico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. o fabricado por Merck KGaA) o ácido ascórbico (fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd.), lubricante: estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Company) o estearilfumarato de sodio (fabricado por JRS Pharma (nombre comercial: PRUV)), y agente de recubrimiento: un producto de premezcla que contiene hipromelosa como componente principal [OPADRY03F42132 u OPADRY03F430000 (nombre comercial)].

(Ejemplo 1)

Ejemplo 1A

35 Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 1A, a excepción de hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Los gránulos así producidos se mezclaron con estearato de magnesio, para producir de este modo gránulos que se comprimieron formando comprimidos (13,3 x 8,2 mm, perforación y troquel en forma de lágrima, presión de compresión: aproximadamente 13 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 40 1,25 mg/mm³.

[Tabla 1A]

Formulación	A*	B	C
Compuesto 1a (en términos del compuesto 1)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
D-manitol	195,6	160,7	189,7
Almidón pregelatinizado	84,0	68,9	81,3
Crospovidona	21,4	21,4	-
Ácido fumárico	-	50,0	-
Carmelosa	-	-	30,0
Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2	12,2
Estearato de magnesio	6,0	6,0	6,0

(continuación)

Formulación	A*	B	C
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)	400,0	400,0	400,0
*indica ejemplo de referencia			

5 La Figura 1A muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de la formulación B suplementada con ácido fumárico y los comprimidos de la formulación C suplementada con carmelosa en lugar de crospovidona mejoraron en su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación A.

Además, los comprimidos recubiertos con película se produjeron mediante el uso de un agente de recubrimiento comercialmente disponible y un recubridor de cubeta (DRC-200, fabricado por Powrex Corp.). Se usó un producto de premezcla que contenía hipromelosa como componente principal [OPADRY03F42132 (nombre comercial)] en una cantidad de 20 mg como agente de recubrimiento.

10 La Figura 2A muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de las formulaciones B y C suplementadas con ácido fumárico o carmelosa también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación A.

(Ejemplo 1B)

15 Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 1B, a excepción de hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Los gránulos así producidos se mezclaron con estearato de magnesio, para producir de este modo gránulos que se comprimieron en forma de comprimidos (formulación A: 13,3 x 8,2 mm, punzones y troqueles en lágrima, presión de compresión: aproximadamente 13 kN; y las formulaciones L a N: diámetro del comprimido: 10,5 mmφ, punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 10 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO 18HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 1,25 mg/mm³.

[Tabla 1B]

Formulación	A*	L*	M*	N*	
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	195,6	162,7	199,8	199,8
	Almidón pregelatinizado	84,0	69,7	84,0	84,0
	Crospovidona	21,4	21,4	-	-
	Ácido ascórbico	-	50,0	-	-
	Croscarmelosa sódica	-	-	20,0	-
	Carmelosa cálcica	-	-	-	20,0
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2	12,2	12,2
	Estearato de magnesio	6,0	3,2	3,2	3,2
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)	400,0	400,0	400,0	400,0	
*indica ejemplo de referencia					

25 La Figura 1B muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de la formulación L suplementada con ácido ascórbico y los comprimidos de las formulaciones M y N suplementadas con croscarmelosa sódica y carmelosa cálcica, respectivamente, en lugar de crospovidona se mejoraron en lo que respecta a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación A.

Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F42132 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

La Figura 2B muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de las formulaciones L, M y N suplementadas con ácido ascórbico, croscarmelosa sódica o carmelosa cálcica también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación A.

Los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos obtenidos en los Ejemplos 1A y 1B en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8 se resumen en la Figura 1C. Los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos obtenidos en los Ejemplos 1A y 1B en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8 se resumen en la Figura 2C.

(Ejemplo 2)

(Ejemplo 2A)

Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 2A, a excepción de hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Para la formulación D, los gránulos así producidos se mezclaron solo con estearato de magnesio, mientras que los gránulos para la formulación E o F se mezclaron con estearato de magnesio así como croscarmelosa sódica o carmelosa cálcica, para producir de este modo gránulos que se comprimieron en forma de comprimidos (diámetro del comprimido: 11,0 mmφ, punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 14 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 1,25 mg/mm³.

[Tabla 2A]

Formulación	D*	E*	F*	
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto l)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	198,4	198,4	198,4
	Almidón pregelatinizado	84,0	84,0	84,0
	Crospovidona	21,4	21,4	21,4
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2	12,2
	Croscarmelosa sódica	-	20,0	-
	Carmelosa cálcica	-	-	20,0
	Estearato de magnesio	3,2	3,2	3,2
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)	400,0	420,0	420,0	
*indica ejemplo de referencia				

La Figura 3A muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de las formulaciones E y F suplementadas con croscarmelosa sódica o carmelosa cálcica también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación D.

Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F430000 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

La Figura 4A muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de las formulaciones E y F suplementadas con croscarmelosa sódica o carmelosa cálcica también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación D.

(Ejemplo 2B)

Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 2B, a excepción de hidroxipropilcelulosa, carmelosa, ácido

5 fumárico, ácido ascórbico y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Para la formulación D, los gránulos así producidos se mezclaron solo con estearato de magnesio, mientras que los gránulos de la formulación O, P o Q se mezclaron con estearato de magnesio así como carmelosa, ácido
 10 fumárico o ácido ascórbico, para producir de este modo gránulos que se comprimieron en forma de comprimidos (formulación D: diámetro del comprimido: 11,0 mm ϕ , punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 14 kN; y las formulaciones O a Q: diámetro del comprimido: 10,5 mm ϕ , punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 13 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO 18HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 1,25 mg/mm³.

[Tabla 2B]

Formulación		D*	O	P	Q*
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	198,4	198,4	198,4	198,4
	Almidón pregelatinizado	84,0	84,0	84,0	84,0
	Crospovidona	21,4	21,4	21,4	21,4
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2	12,2	12,2
	Carmelosa	-	20,0	-	-
	Ácido fumárico	-	-	50,0	-
	Ácido ascórbico	-	-	-	50,0
	Estearato de magnesio	3,2	3,2	3,2	3,2
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)		400,0	420,0	450,0	450,0
*indica ejemplo de referencia					

La Figura 3B muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de las formulaciones O, P y Q complementadas con carmelosa, ácido fumárico o ácido ascórbico se mejoraron en su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación D.
 15

Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F42132 (nombre comercial) u OPADRY03F430000 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

La Figura 4B muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de las formulaciones O, P y Q suplementadas con carmelosa, ácido fumárico o ácido ascórbico se mejoraron en su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación D.
 20

Los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos obtenidos en los Ejemplos 2A y 2B en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8 se resumen en la Figura 3C. Los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos obtenidos en los Ejemplos 2A y 2B en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8 se resumen en la Figura 4C.
 25

(Ejemplo 3)

Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 3, a excepción de hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Los gránulos así producidos se mezclaron con estearato de magnesio, para producir de este modo gránulos que se comprimieron formando comprimidos (13,3 x 8,2 mm, perforación y troquel en forma de lágrima, presión de compresión: aproximadamente 13 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 1,25 mg/mm³.
 30
 35

[Tabla 3]

Formulación		G*	H*
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	195,6	196,7
	Almidón pregelatinizado	84,0	84,3
	Crospovidona	21,4	-
	Carboximetilalmidón sódico	-	20,0
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2
	Estearato de magnesio	6,0	6,0
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)		400,0	400,0
*indica ejemplo de referencia			

La Figura 5 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de la formulación H se mejoraron en lo que respecta a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación G.

- 5 Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F42132 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

La Figura 6 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de la formulación H suplementada con carboximetilalmidón sódico también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación G.

(Ejemplo 4)

Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 4, a excepción de hidroxipropilcelulosa, estearato sodio y estearilfumarato sódico, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Los gránulos así producidos se mezclaron con estearato de magnesio o estearilfumarato sódico, para producir de este modo gránulos que se comprimieron formando comprimidos (13,3 x 8,2 mm, perforación y troquel en forma de lágrima, presión de compresión: aproximadamente 13 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 1,25 mg/mm³.

20

[Tabla 4]

Formulación		J*	K*
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	195,6	198,4
	Almidón pregelatinizado	84,0	84,0
	Crospovidona	21,4	21,4
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2
	Estearato de magnesio	6,0	-
	Estearilfumarato sódico	-	16,2
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)		400,0	413,0
*indica ejemplo de referencia			

La Figura 7 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada

formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de la formulación K se mejoraron en lo que respecta a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación J.

Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F42132 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

- 5 La Figura 8 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de la formulación K también se mejoraron en lo que respecta a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación J.

(Ejemplo 5)

- 10 Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 5, a excepción de hidroxipropilcelulosa, carboximetilalmidón sódico y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Para la formulación R, los gránulos así producidos se mezclaron solo con estearato de magnesio, mientras que los gránulos para la formulación S se mezclaron con estearato de magnesio así como carboximetilalmidón sódico, para producir de este modo gránulos que se comprimieron en forma de comprimidos (formulación R: diámetro del comprimido: 11,0 mmφ, punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 14 kN; y la formulación S: diámetro del comprimido: 10,5 mmφ, punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 12 kN) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VIRGO 18HUK, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.). De esta forma, se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento que tienen una densidad de aproximadamente 1,25 mg/mm³.
- 15
- 20

[Tabla 5]

Formulación		R*	S*
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	198,4	198,4
	Almidón pregelatinizado	84,0	84,0
	Crospovidona	21,4	21,4
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2
	Carboximetilalmidón sódico	-	20,0
	Estearato de magnesio	3,2	3,2
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)		400,0	420,0
*indica ejemplo de referencia			

- 25 La Figura 9 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos no recubiertos de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de la formulación S suplementada con carboximetilalmidón sódico también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación R.

Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F42132 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

- 30 La Figura 10 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos recubiertos con película de la formulación S suplementada con carboximetilalmidón sódico también mejoraron en cuanto a su propiedad de disolución a pH 6,8, en comparación con los comprimidos de la formulación R.

(Ejemplo 6)

- 35 Se mezclaron los ingredientes mostrados en la Tabla 6, a excepción de hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y la mezcla se granuló mediante el uso de un desecador de granulación de lecho fluidizado después de la pulverización de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa sobre el mismo. Los gránulos así producidos se mezclaron con estearato de magnesio, para producir de este modo gránulos. Para la formulación T, los gránulos que se comprimieron en forma de comprimidos (diámetro del comprimido: 10,5 mmφ, punzones y troqueles redondos, presión de compresión: aproximadamente 6 kN (densidad: 1,15 mg/mm³) y aproximadamente 14 kN (densidad: 1,25

5 mg/mm³) mediante el uso de una máquina formadora de comprimidos (VELA2 o AQU3 10362L2JII, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.), para dar comprimidos no recubiertos que tienen una densidad de aproximadamente 1,15 y aproximadamente 1,25 mg/mm³. Para las formulaciones U y V, los gránulos que se comprimieron en forma de comprimidos (diámetro del comprimido: 13,3 x 8,2 mm, punzones y troqueles en lágrima, presión de compresión: aproximadamente 8 kN (densidad: 1,15 mg/mm³) y aproximadamente 16 kN (densidad: 1,25 mg/mm³)) mediante el uso de una máquina de fabricación de comprimidos (VELA2 o AQU3 10362L2JII, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.), para dar comprimidos no recubiertos que tienen una densidad de aproximadamente 1,15 y aproximadamente 1,25 mg/mm³. Además, se obtuvieron comprimidos recubiertos con película mediante el uso de 20 mg de OPADRY03F42132 (nombre comercial) por comprimido no recubierto de la misma manera que en el Ejemplo 1A.

10 [Tabla 6]

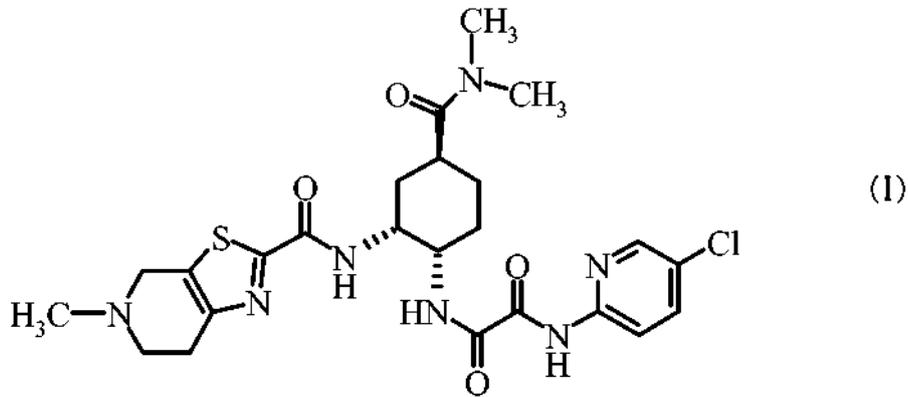
Formulación		T*	U	V
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)	80,8 (60,0)
	D-manitol	198,4	181,7	198,0
	Almidón pregelatinizado	84,0	77,9	85,0
	Crospovidona	21,4	21,4	-
	Ácido fumárico	-	20,0	-
	Carmelosa	-	-	20,0
	Hidroxipropilcelulosa	12,2	12,2	12,2
	Estearato de magnesio	3,2	6,0	4,0
Peso del comprimido sin recubrimiento (mg)		400,0	400,0	400,0
*indica ejemplo de referencia				

La Figura 11 muestra los resultados de la prueba de disolución en los comprimidos recubiertos con película de cada formulación en un tampón de fosfato que tiene un pH de 6,8. Los comprimidos de las formulaciones U y V suplementadas con ácido fumárico o carmelosa se mejoraron en su propiedad de disolución a pH 6,8 sin estar influido por la densidad del comprimido, en comparación con los comprimidos de la formulación T.

15

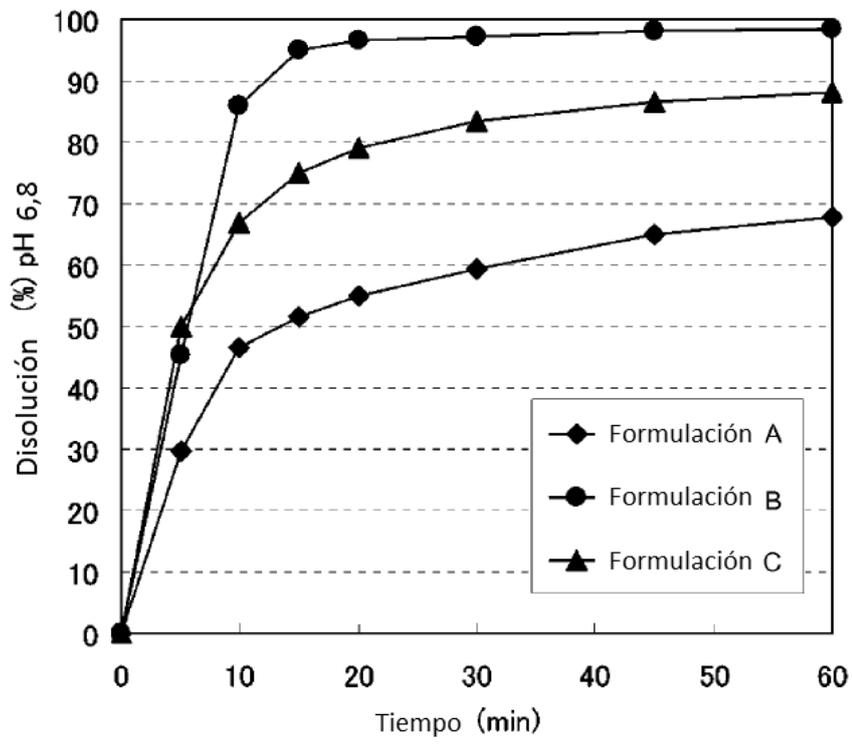
REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida que contiene (A) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanediamida representada por la fórmula (I) siguiente:

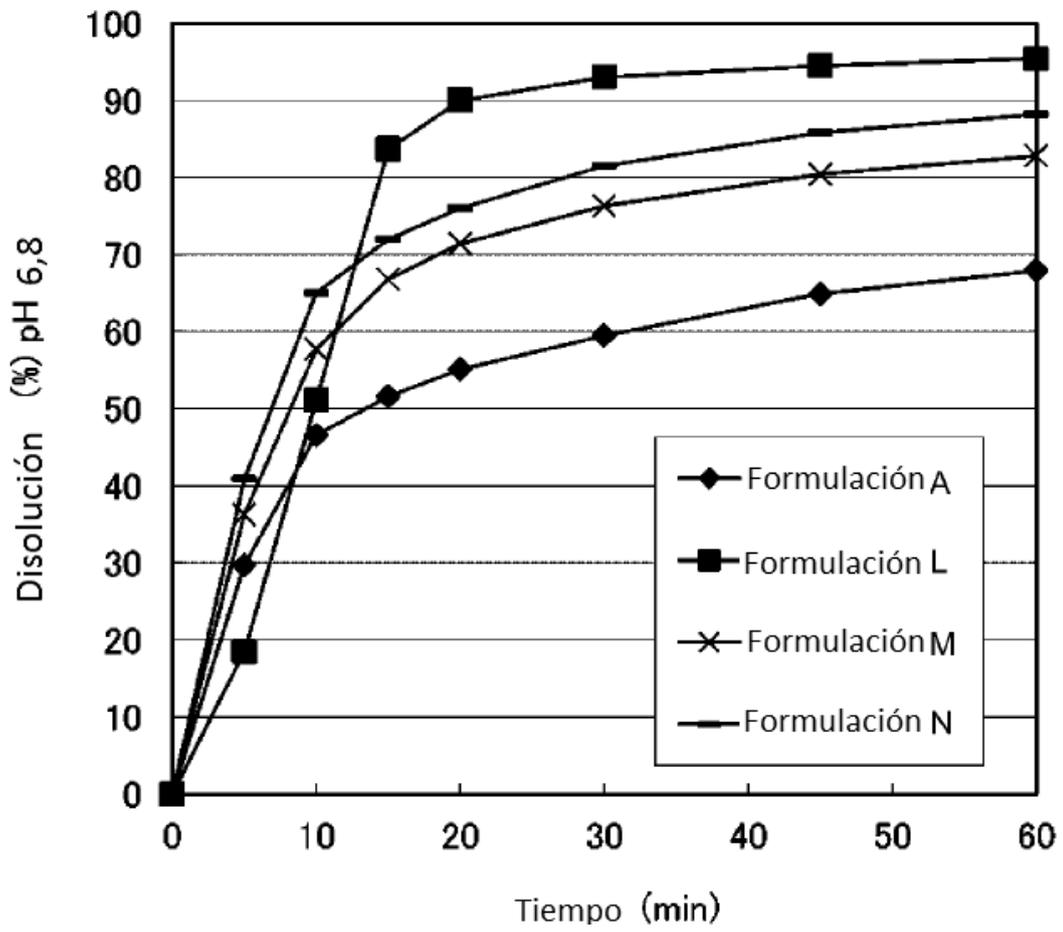


- 5
- o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un solvato de la misma, y (B) uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en carmelosa y ácido fumárico, en la que una forma de dosificación de la formulación sólida es un comprimido o una cápsula.
2. La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación es un comprimido.
- 10 3. La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (B) es ácido fumárico.
4. La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que es un comprimido de liberación inmediata o una cápsula.
5. La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el componente (A) y el componente (B) dentro de los gránulos.
- 15 6. La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el componente (A) dentro de los gránulos y comprende el componente (B) fuera de los gránulos.

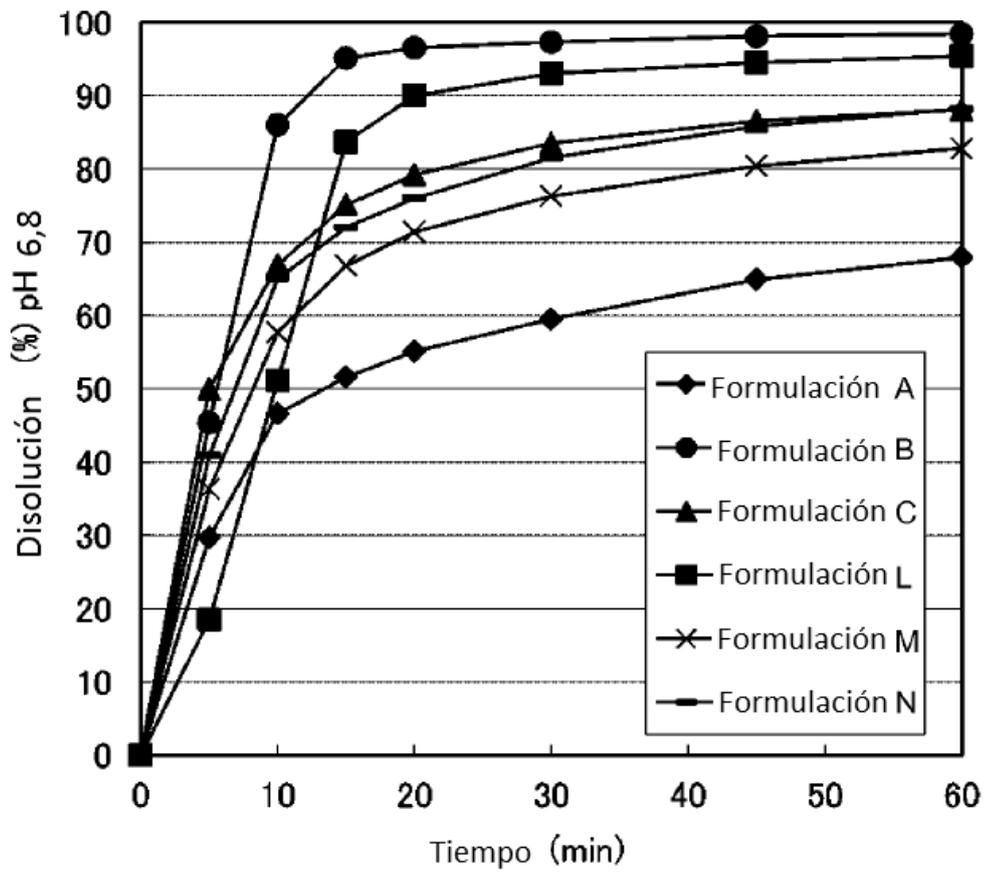
[Figura 1A]



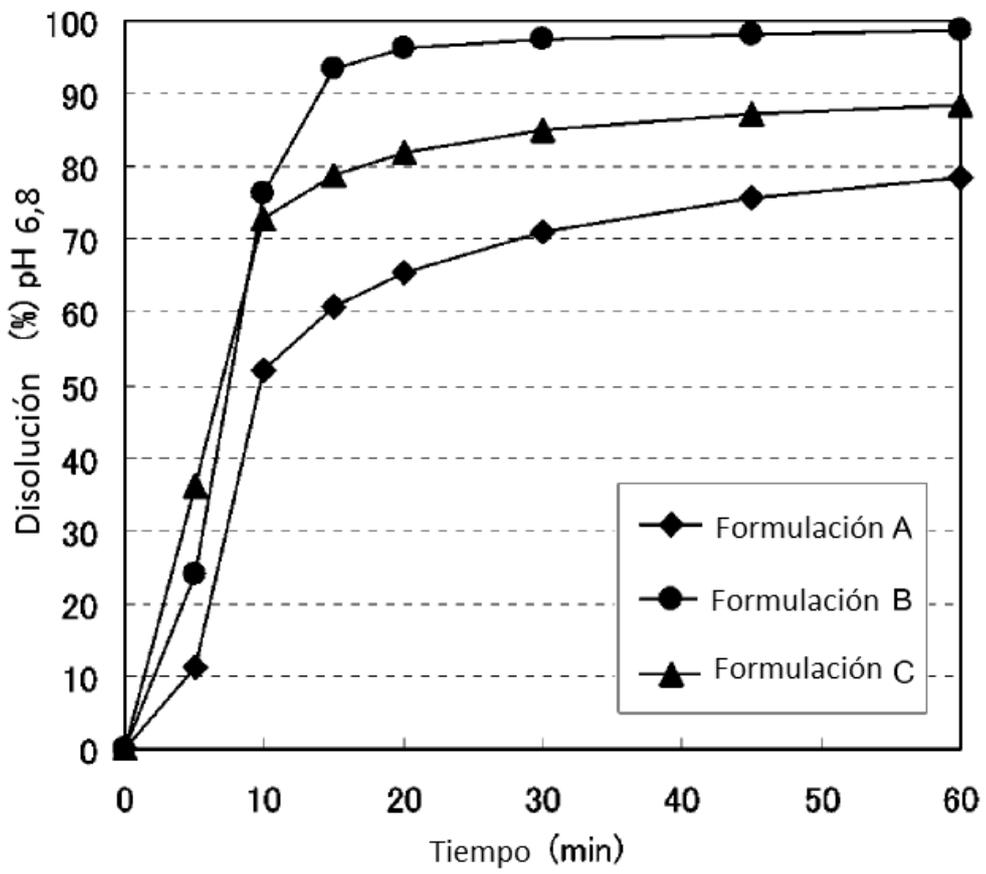
[Figura 1B]



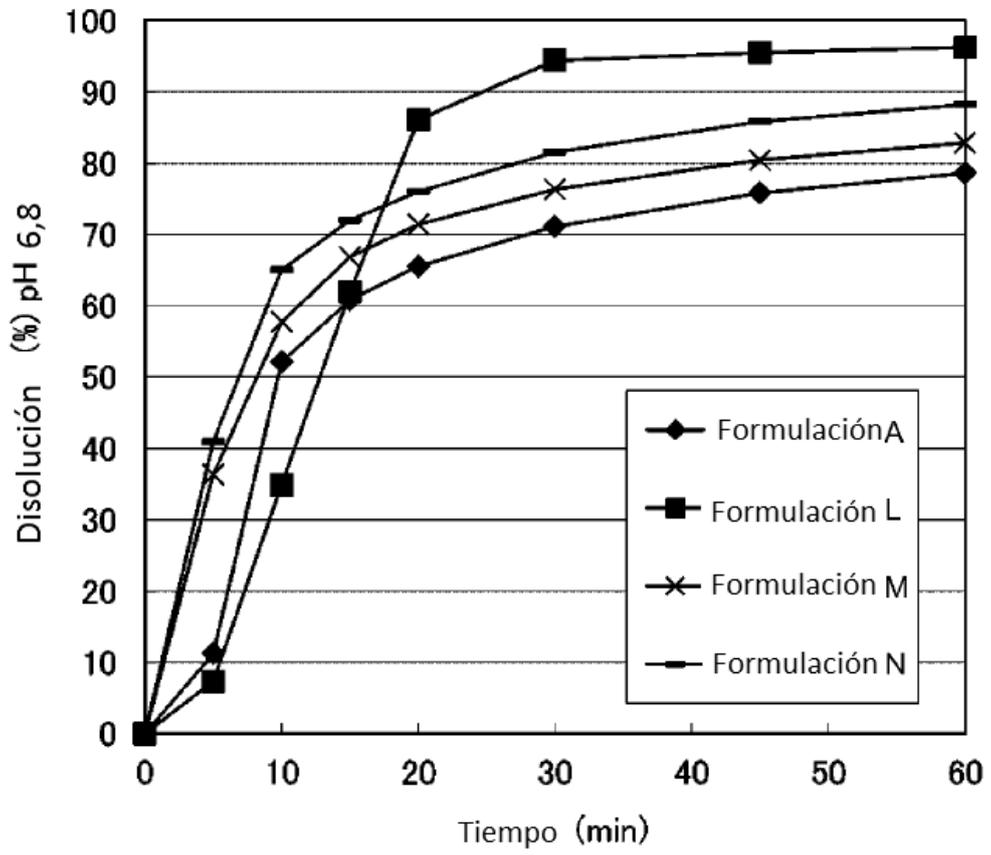
[Figura 1C]



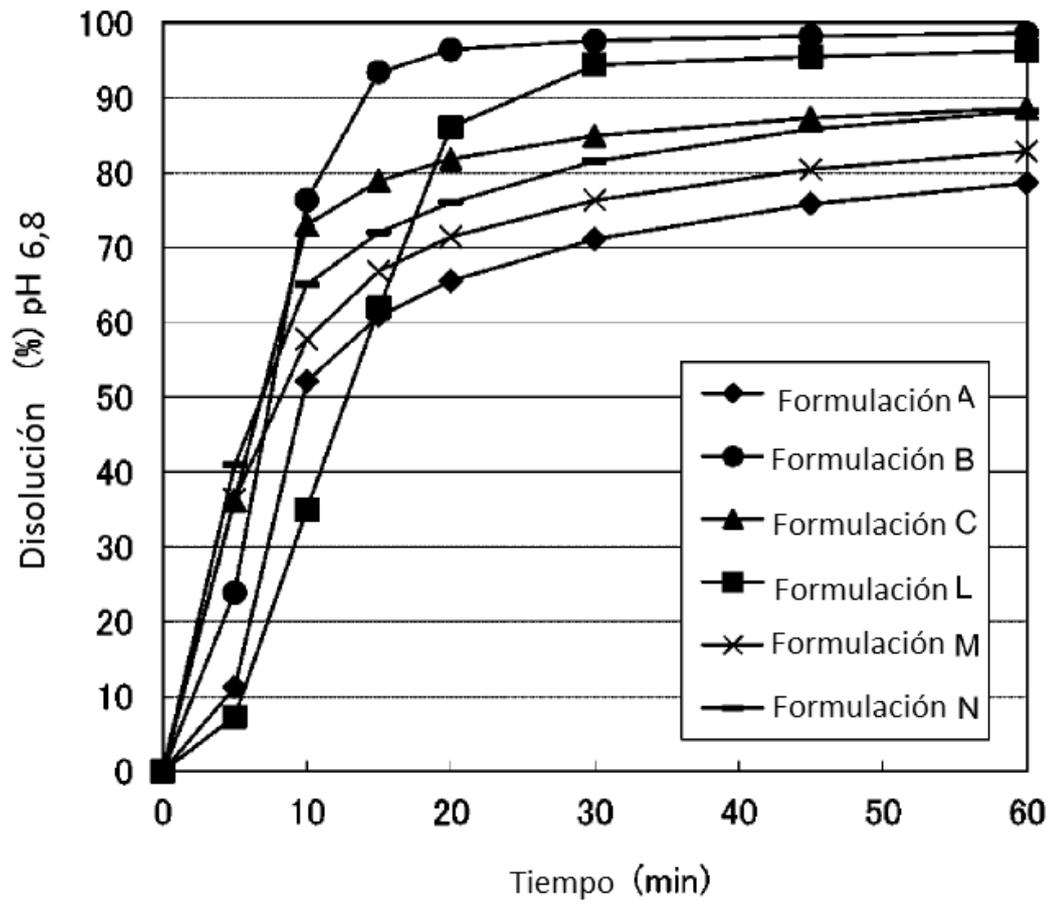
[Figura 2A]



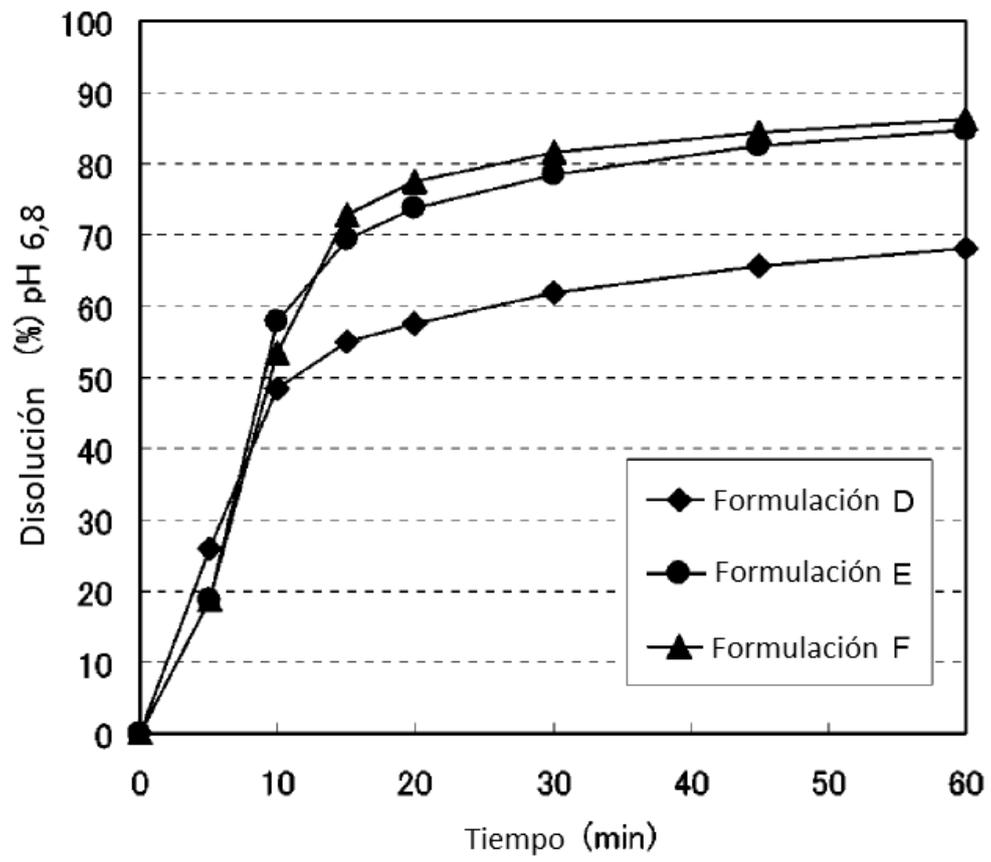
[Figura 2B]



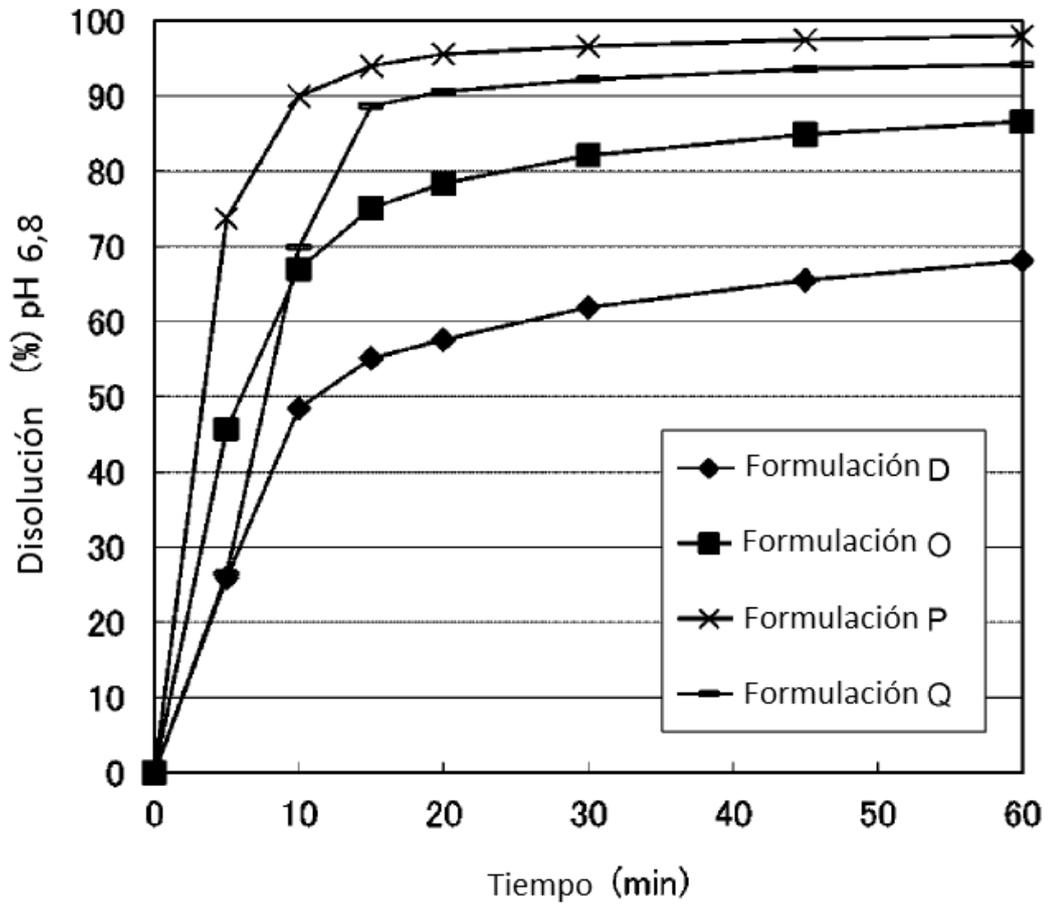
[Figura 2C]



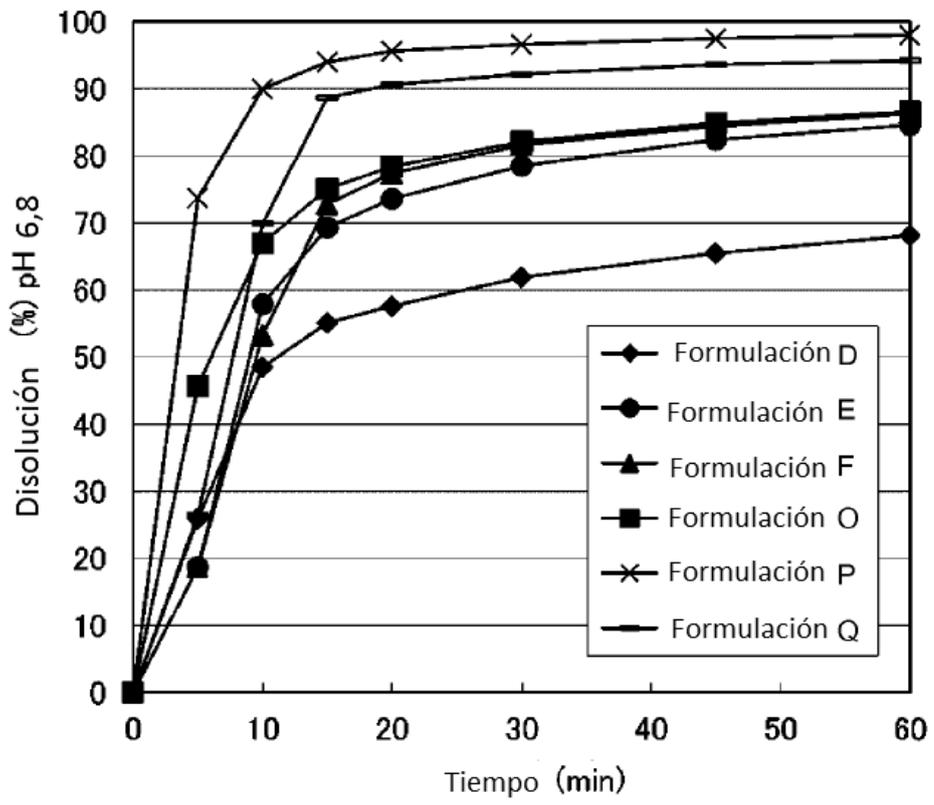
[Figura 3A]



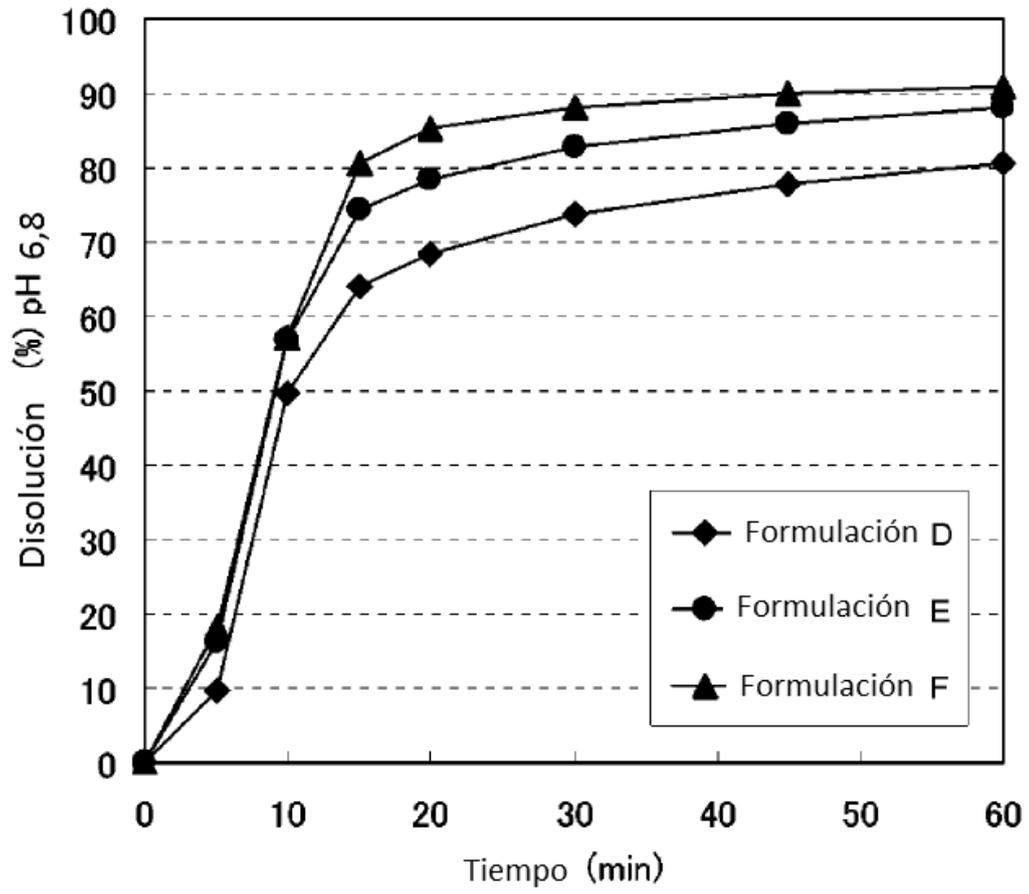
[Figura 3B]



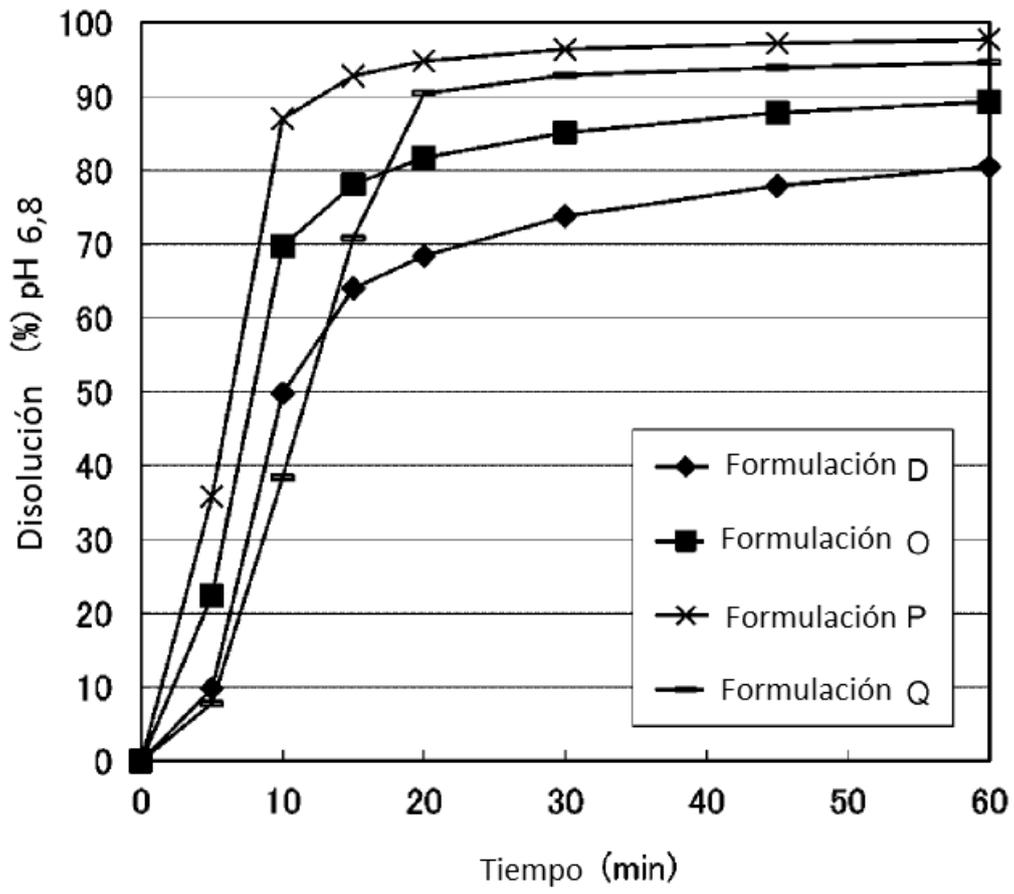
[Figura 3C]



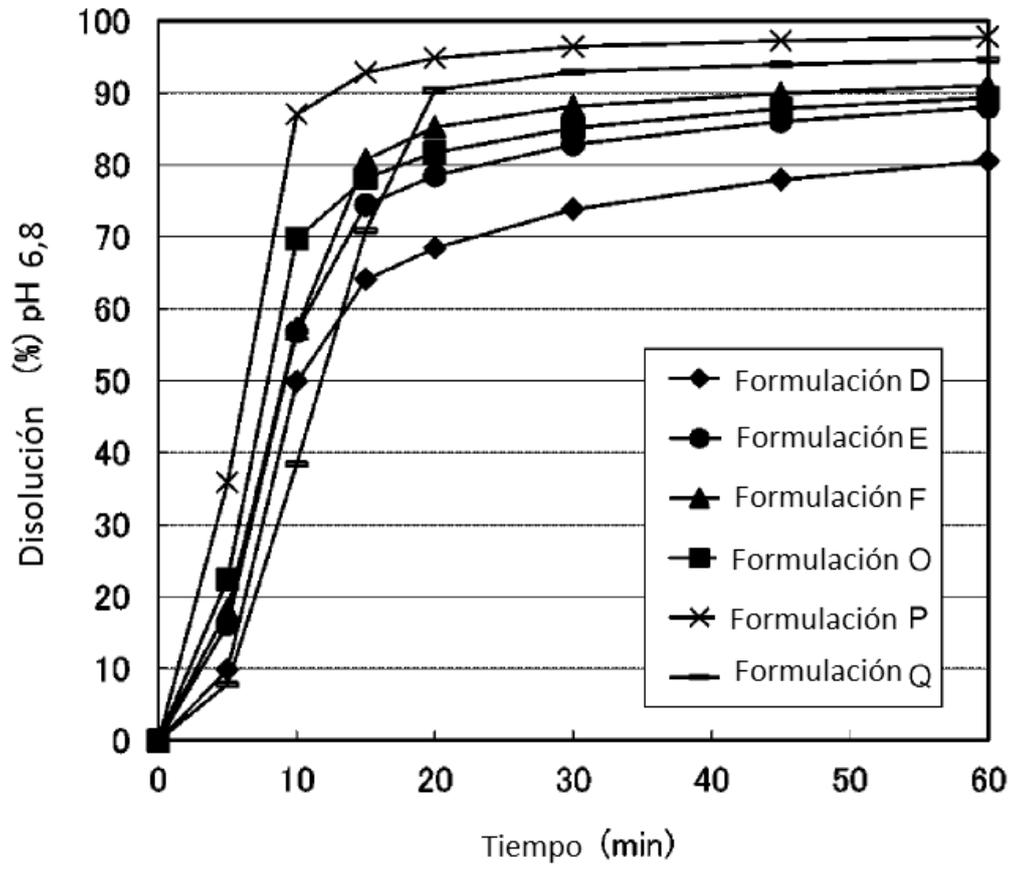
[Figura 4A]



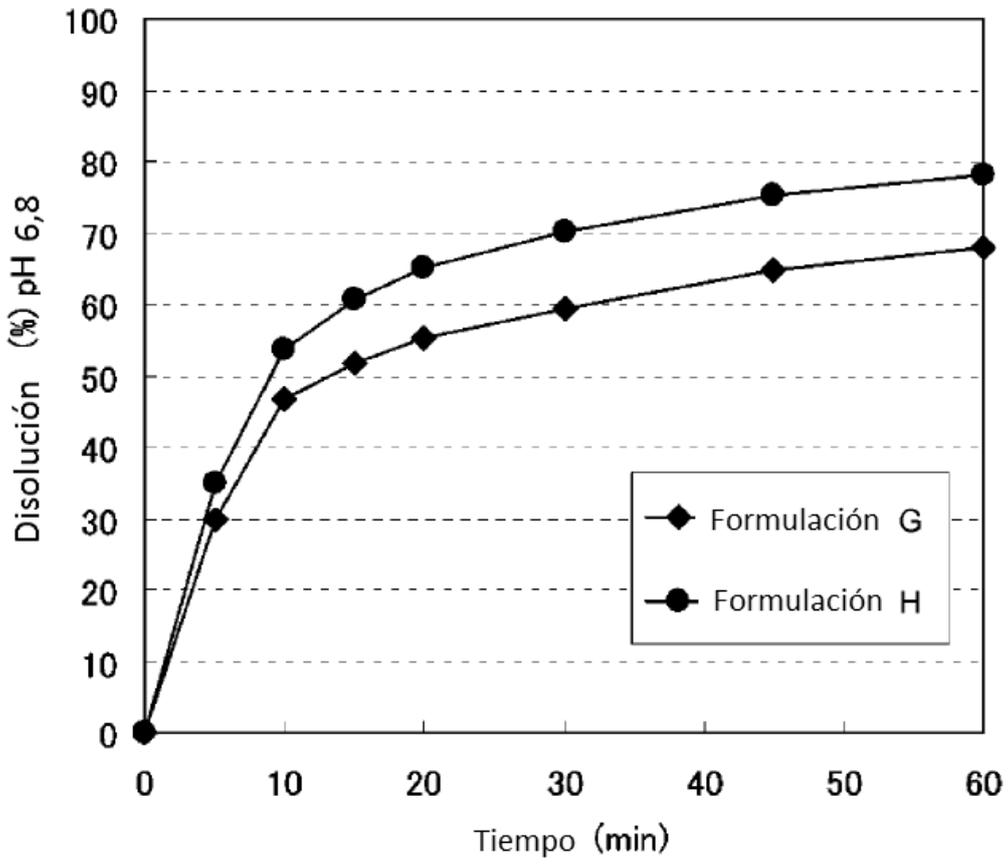
[Figura 4B]



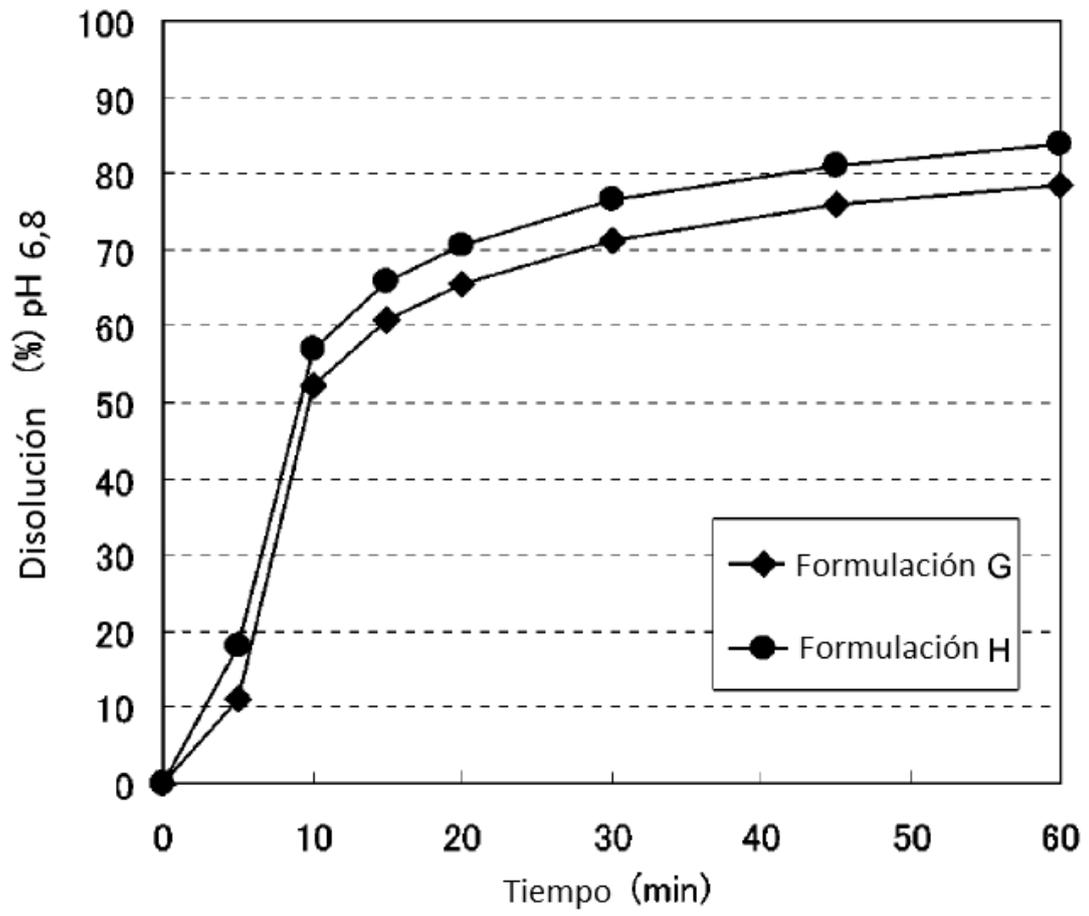
[Figura 4C]



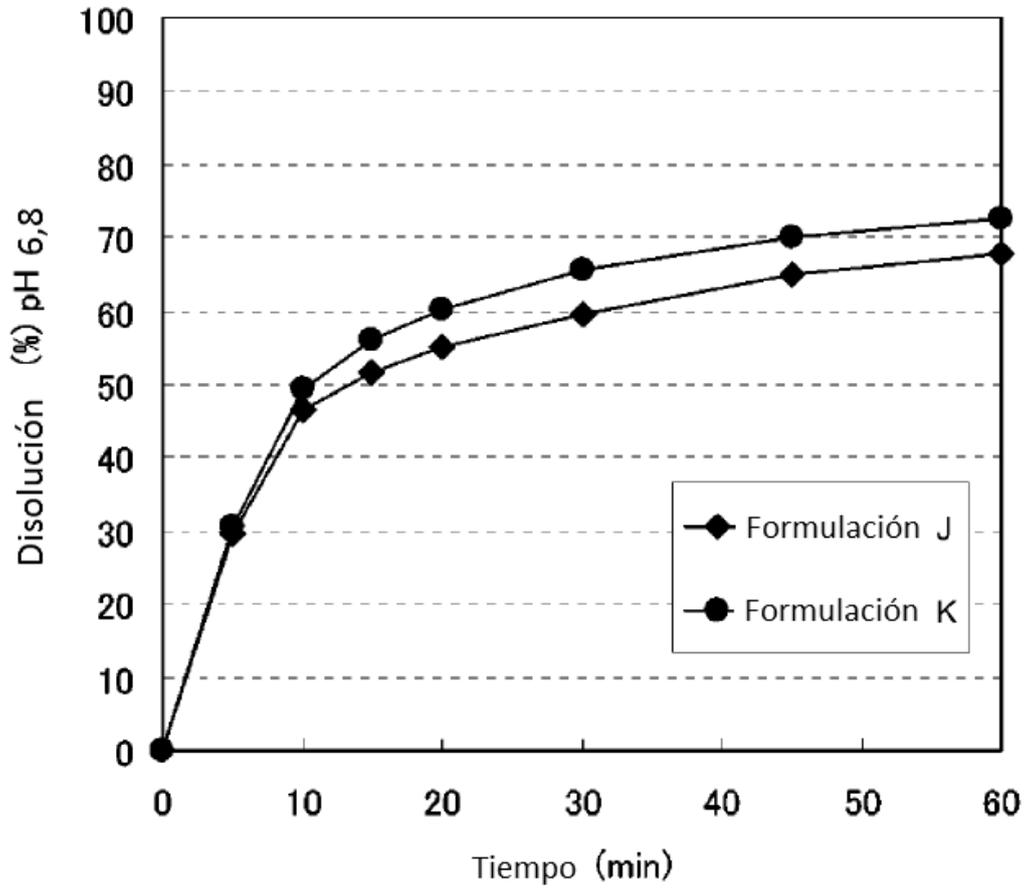
[Figura 5]



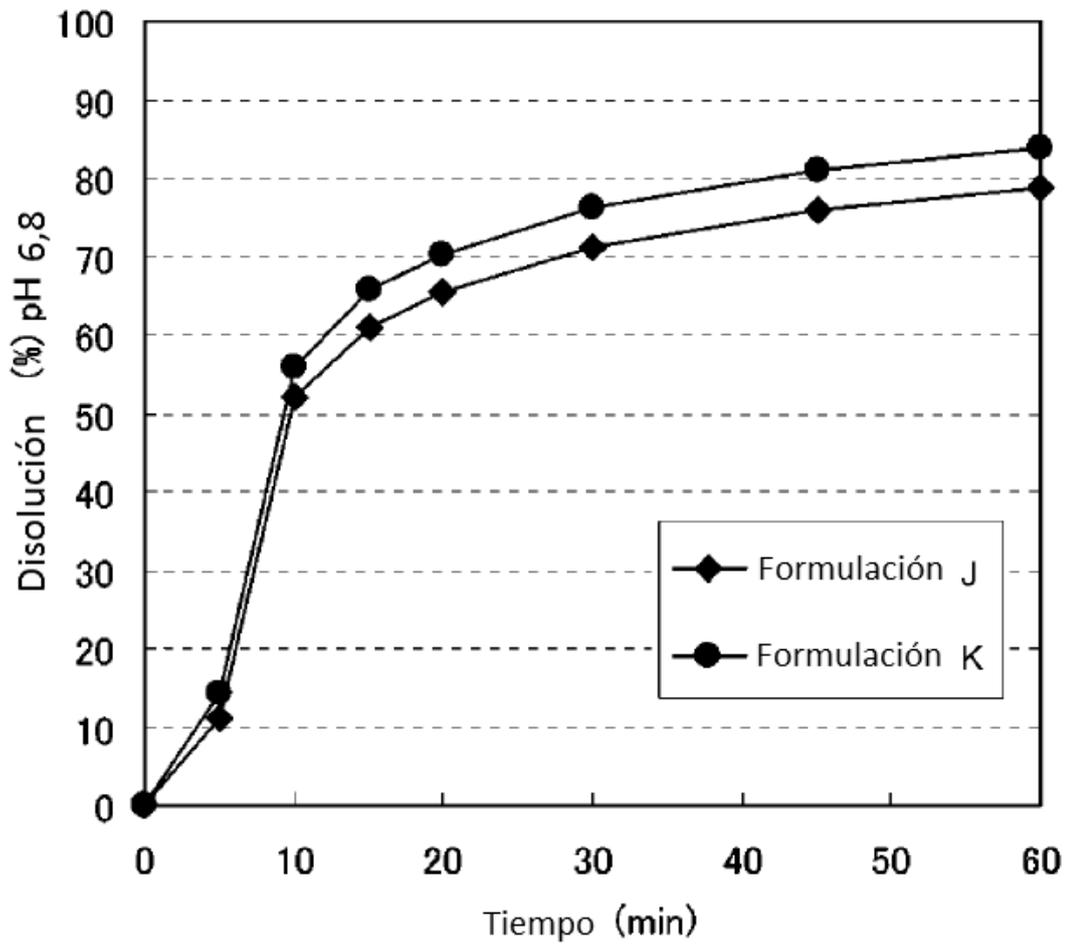
[Figura 6]



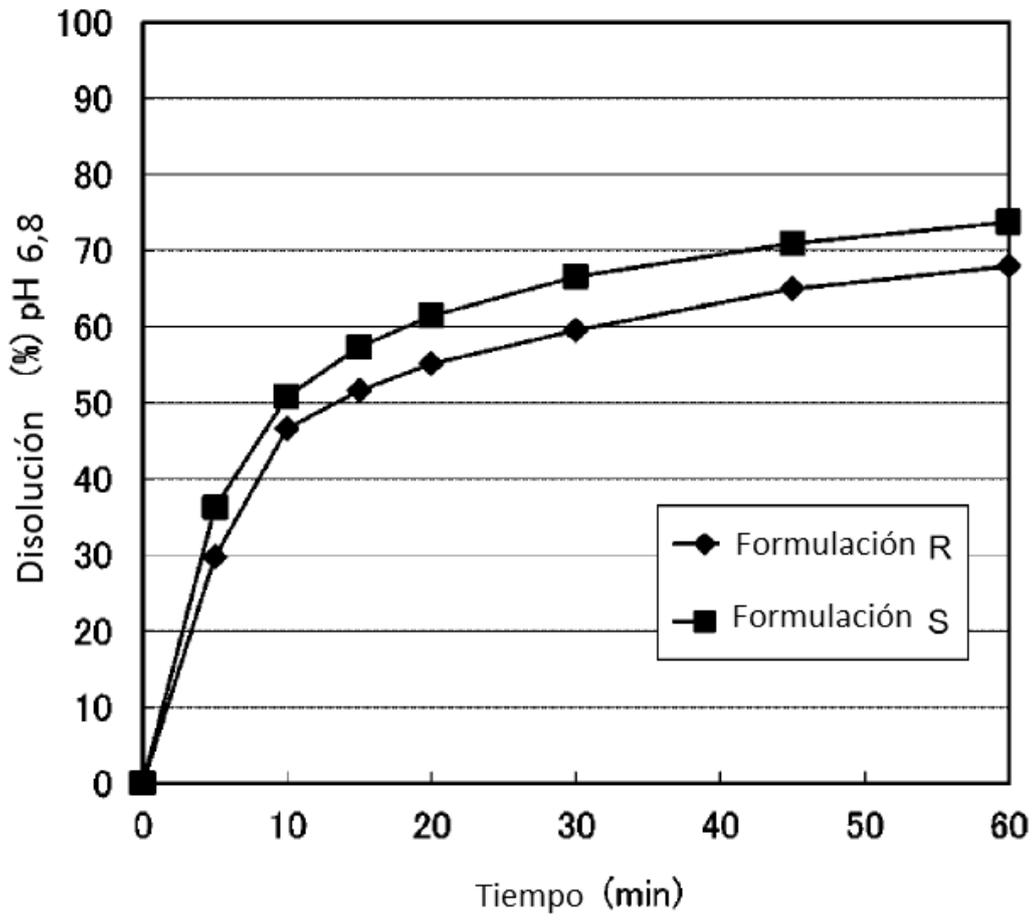
[Figura 7]



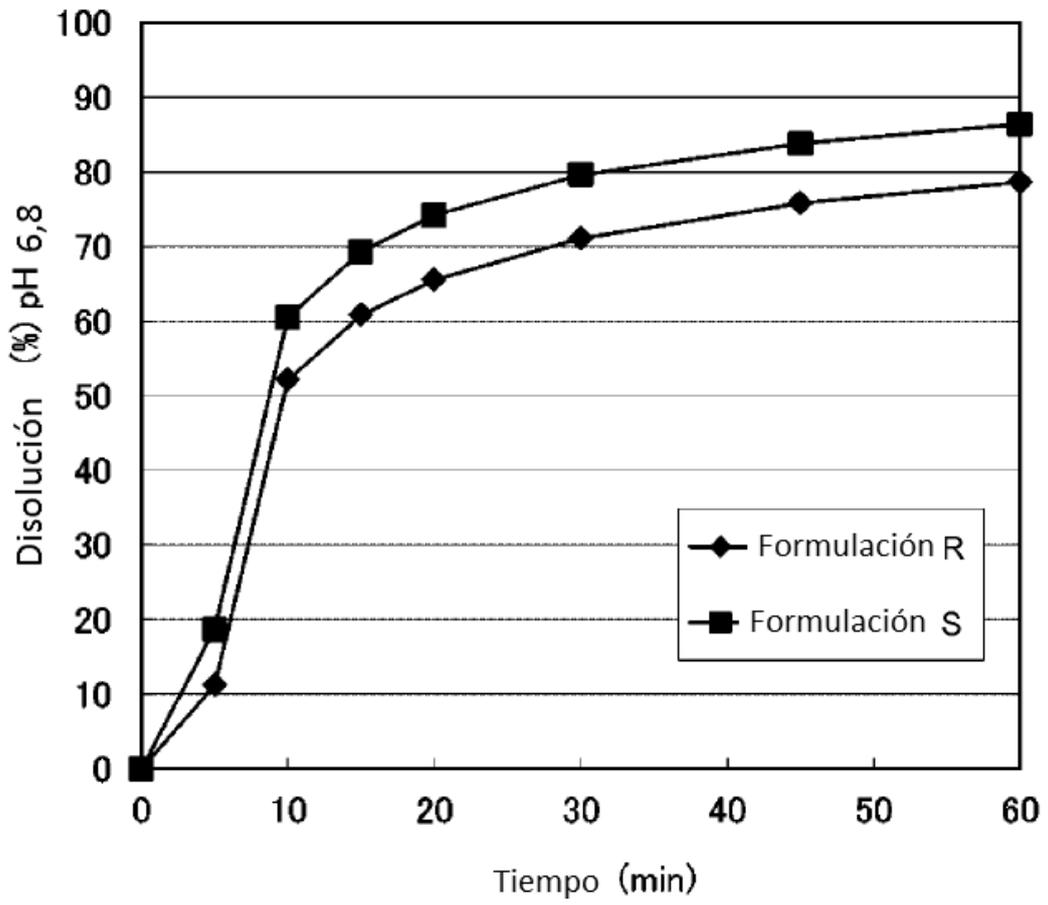
[Figura 8]



[Figura 9]



[Figura 10]



[Figura 11]

