

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 825**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 9/28	(2006.01)		
A61K 31/513	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/JP2013/053513**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13122134**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13749171 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2815753**

54 Título: **Composición farmacéutica administrable por vía oral**

30 Prioridad:

15.02.2012 JP 2012031143

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

28.09.2018

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

OHNISHI, YOSHITO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 683 825 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 administrable por vía oral

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica administrable oralmente que comprende α - α - α -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona (TPI).

10 Antecedentes de la invención

Una combinación de fármaco que comprende α - α - α -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona (TPI) es un agente antitumoral en el que FTD, que tiene una acción para inhibir la formación de timidilato y una acción para inhibir la síntesis de ADN por incorporación en el ADN para ejercer un efecto antitumoral, se combina con TPI, que tiene una acción para inhibir la timidina fosforilasa, para suprimir de esta manera la degradación de FTD *in vivo* y potenciar el efecto antitumoral (Bibliografía de Patente 1).

Un agente antitumoral "TAS-102" en el que FTD y TPI se combinan en una relación molar de 1:0,5 está ahora en desarrollo como una formulación oralmente administrable (Bibliografías distintas de Patente 1 y 2). Como para la formulación de TAS-102 administrable oralmente, se conocen hasta ahora comprimidos, gránulos, cápsulas y similares (Bibliografías de Patente 1 y 2). Sin embargo, la calidad, particularmente la estabilidad de almacenamiento de la formulación no se ha investigado lo suficiente.

En el caso de la formulación, para que los medicamentos se administren oralmente con facilidad, los excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes enmascaradores del sabor y similares se dejan contenerse habitualmente, además del principio activo. De éstos, los excipientes se añaden para aumentar el volumen para ajustar de esta manera el tamaño y la masa de los medicamentos orales a un tamaño y una masa adecuados para el manejo y la ingestión. La proporción de masa de los excipientes normalmente se vuelve grande con respecto a la cantidad de medicamentos. En consecuencia, los excipientes entre los aditivos de formulación tienen gran influencia en la estabilidad de las formulaciones y han de elegirse con cuidado debido.

Mientras tanto, en los ajustes médicos, para prevenir la ingestión accidental y potenciar el cumplimiento de la medicación, se promueve un envase mono-dosis para envasar diversos medicamentos cada uno en una forma de dosificación y, de esta manera, se desean formulaciones estables y de alta calidad incluso sin envase a prueba de humedad. También, si se vuelve innecesario un envase a prueba de humedad, se traen ventajas, tales como la eliminación del problema de la apertura de envases y la eliminación de envases desechables.

[Lista de citas]**40 [Bibliografía de Patentes]**

Bibliografía de Patentes 1
Publicación Internacional N.º WO 96/30346
Bibliografía de Patentes 2
45 Publicación Internacional N.º WO 2006/80327

[Bibliografía Distinta de Patentes]

Bibliografía Distinta de Patentes 1
50 International Journal of Oncology 25: 571-578, 2004
Bibliografía Distinta de Patentes 2
Invest New Drugs 26(5): 445,54, Oct 2008.

[Sumario de la invención]

55

[Problema técnico]

El presente inventor ha añadido diversos aditivos de formulación a los anteriores FTD y TPI y ha investigado la estabilidad de almacenamiento de las composiciones resultantes en diversas condiciones. Después, se ha demostrado que la cantidad de sustancias relacionadas con FTD y TPI aumentaron cuando se almacenaron particularmente en condiciones de alta humedad dependiendo de los tipos de aditivos de formulación añadidos.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica oralmente administrable que contenga FTD y TPI que pueda administrarse oralmente y cuyos principios activos sean estables incluso en condiciones de alta humedad.

65

[Solución al problema]

De esta manera, el presente inventor ha añadido diversos aditivos a FTD y TPI y ha evaluado la estabilidad de almacenamiento y ha descubierto que una composición farmacéutica oralmente administrable estable en la que la masa de las sustancias relacionadas no aumenta sustancialmente incluso almacenada en el caso de usar un azúcar que tiene una alta humedad relativa crítica, completando la presente invención.

Esto es, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oralmente administrable que comprende FTD y TPI como principios activos y un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C como un excipiente.

También, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oralmente administrable que comprende la composición farmacéutica oralmente administrable anteriormente descrita, que está recubierta.

[Efectos ventajosos de la invención]

De acuerdo con la presente invención, pueden proporcionarse formulaciones de alta calidad que tengan una estabilidad de formulación asegurada incluso en condiciones de alta humedad para pacientes y personal médico.

[Descripción de las realizaciones]

Los principios activos de la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención son FTD y TPI. La relación molar de FTD y TPI contenidos en la composición es preferentemente 1:0,5. Además, el contenido de FTD por unidad de dosificación de la composición farmacéutica oralmente administrable es preferentemente de 5 a 35 mg y más preferentemente de 15 a 20 mg.

Aunque los contenidos de FTD y TPI, que son los principios activos de la composición farmacéutica oral de la presente invención, dependen de las formas y los regímenes de formulación y pueden seleccionarse sin limitación particular y según sea apropiado, la cantidad de cada principio activo en la composición farmacéutica es preferentemente del orden del 1 al 40 % en masa.

La composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención, a la que se añaden azúcares que tienen una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C como un excipiente, suprime aumentos en sustancias relacionadas con FTD y TPI incluso almacenada en condiciones de alta humedad. Una "humedad relativa crítica" en el presente documento significa un indicador bien conocido que representa la higroscopicidad y se refiere a una humedad relativa cuando se observa un aumento rápido en la cantidad de humedad absorbida en una muestra en el caso en que se aumente la humedad relativa. La humedad relativa crítica puede comprobarse midiendo el cambio en el peso de una muestra a 25 °C y una humedad relativa del 10 al 95 % usando, por ejemplo, un analizador de sorción de humedad (DBS-1, Surface Measurement Systems Ltd.). "Una humedad relativa crítica a 25 °C es el 85 % o más" significa que la humedad no se absorbe sustancialmente cuando la humedad relativa a 25 °C es menos el 85 %. También, "humedad relativa no crítica" significa que la humedad se absorbe a una humedad baja dependiendo de la humedad y no se observa un aumento rápido en la cantidad de humedad absorbida asociada a un aumento en la humedad relativa.

El azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C en la composición farmacéutica oral de la presente invención no se limita particularmente siempre que tenga una humedad relativa crítica del 85 % o más a 14 °C y los ejemplos de los azúcares incluyen monosacáridos, oligosacáridos y alcoholes de azúcar.

De estos azúcares, a partir de un punto de vista de la estabilidad de los FTD y TPI anteriormente mencionados, se prefieren los disacáridos o los alcoholes de azúcar que tienen una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C, se prefieren más los disacáridos o alcoholes de azúcar que tienen una humedad relativa crítica del 90 % o más a 25 °C y se prefieren particularmente los disacáridos o alcoholes de azúcar que tienen una humedad relativa crítica del 95 % o más a 25 °C. Específicamente se prefieren lactosa (incluyendo anhídrido e hidrato), sacarosa, manitol, trehalosa, maltosa, maltitol o eritritol, se prefieren más lactosa, sacarosa, manitol, trehalosa o maltosa, se prefieren más lactosa, sacarosa o manitol y se prefiere particularmente lactosa o manitol. Nótese que estos azúcares pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

El contenido del azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más en la composición farmacéutica administrable oralmente de la presente invención es, desde los puntos de vista de la estabilidad de FTD y TPI y de la función como un excipiente, preferentemente 3,6 partes en masa o más, más preferentemente de 3,6 a 50 partes en masa, aún más preferentemente de 3,7 a 25 partes en masa y en particular preferentemente de 3,7 a 10 partes en masa, basándose en 1 parte en masa de FTD.

También, los agentes disgregantes se añaden a la composición farmacéutica administrable oralmente de la presente invención para asegurar buena disgregabilidad a la administración oral. Sin embargo, la mayoría de agentes disgregables no tienen humedad relativa crítica y pueden deteriorar la estabilidad de FTD y TPI dependiendo de los

tipos. El agente disgregante en la composición farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica administrable oralmente de la presente invención es almidón parcialmente pregelatinizado. El contenido del agente disgregante es, desde un punto de vista de combinar la estabilidad de FTD y TPI en la composición farmacéutica de la presente invención y la disgregabilidad de la composición farmacéutica, preferentemente del 2 al 16 % en masa, más preferentemente del 3 al 13 % en masa, aún más preferentemente del 3 al 10 % en masa y en particular preferentemente del 3 al 7 % en masa en la cantidad total de la composición farmacéutica.

Aunque los contenidos de FTD y TPI, que son los principios activos de la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención, dependen de las formas y los regímenes de formulación y pueden seleccionarse sin limitación particular como sea apropiado, la cantidad de cada principio activo en la cantidad total de la composición farmacéutica es preferentemente del orden del 1 al 40 % en masa. De los aditivos para la composición farmacéutica, la proporción del azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C en la presente invención es, desde un punto de vista de la adecuabilidad de los principios activos, preferentemente del 50 al 100 % en masa, más preferentemente un intervalo del 70 al 100 % en masa y en particular preferentemente del 70 al 98 % en masa, en la cantidad total de los aditivos.

Alternativamente, los excipientes distintos del azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C pueden añadirse a la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención. Desde un punto de vista de la estabilidad de los principios activos, la proporción del azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es preferentemente el 50 % en masa o más, más preferentemente el 70 % en masa o más, más preferentemente el 90 % en masa o más y en particular preferentemente el 100 % en masa en el excipiente total.

La composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención puede contener diversos aditivos generalmente usados, hasta el grado en que los efectos de la presente invención no se eviten. Los ejemplos del aditivo incluyen, pero no se limitan particularmente a, siempre que el aditivo sea uno generadamente usado, excipientes distintos del azúcar anteriormente mencionado que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C, aglutinantes, lubricantes, agentes saborizantes, colorantes y agentes enmascarantes del sabor.

Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, hipromelosa y alcohol polivinílico. Los ejemplos de los lubricantes incluyen aceites hidrogenados, sacarosa, ésteres de ácido graso y ácido esteárico. Los ejemplos del colorante incluyen amarillo alimenticio N.º 5, azul alimenticio n.º 2, laca alimenticia, óxido férrico, óxido férrico amarillo y óxido de titanio. Los ejemplos del agente saborizante incluyen diversos perfumes de naranja y limón. Los ejemplos del agente enmascarante del sabor incluyen 1-mentol, alcanfor y menta. Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

El contenido del aglutinante en el presente documento es preferentemente del 0,001 al 5 % en masa y más preferentemente del 0,001 al 3 % en masa en la composición total. El contenido del lubricante es preferentemente del 0,001 al 3 % en masa y más preferentemente del 0,01 al 2 % en masa en la composición total.

Los ejemplos de la forma de la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención incluyen gránulos, productos moldeados por compresión (por ejemplo, comprimidos sin recubrir) y mezclas.

También, la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención, desde un punto de vista de asegurar la estabilidad de almacenamiento de los principios activos, está de forma preferente sustancialmente libre de sales metálicas, tales como sales metálicas alcalinas y sales metálicas alcalinotérricas. "Está sustancialmente libre" en el presente documento se refiere de 0 a 0,1 partes en masa, preferentemente de 0 a 0,05 partes en masa, más preferentemente de 0 a 0,01 partes en masa y aún más preferentemente 0 partes en masa, basándose en 1 parte en masa de FTD.

Aunque la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención puede usarse como es como una formulación farmacéutica, la formulación puede recubrirse además en su superficie para ser una formulación farmacéutica oralmente administrable que es estable y fácilmente ingerida. El recubrimiento en el presente documento incluye recubrimiento en película y recubrimiento de azúcar. Los ejemplos de una base de recubrimiento incluyen hipromelosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico y sacarosa. Nótese que, en el caso de recubrir una composición farmacéutica oralmente administrable que comprende FTD y TPI, la capa de recubrimiento puede contener el aditivo anteriormente mencionado teniendo una humedad relativa crítica menor del 85 % o sin tener humedad relativa crítica hasta el grado en que la estabilidad de FTD y TPI no se influyen sustancialmente. También, en el caso de recubrir una composición farmacéutica oralmente administrable que contiene FTD y TPI, la capa de recubrimiento puede contener una pequeña cantidad de plastificantes, colorantes, agentes saborizantes, agentes enmascarantes del sabor y lubricantes hasta el grado en que la estabilidad de FTD y TPI no se influya sustancialmente. Los ejemplos del plastificante incluyen polietilenglicol. Los ejemplos del colorante incluyen colorantes de alquitrán de alimentos, lacas colorantes de alquitrán de alimentos, óxido férrico, óxido férrico amarillo y óxido de titanio. Los ejemplos del agente saborizante incluyen diversos perfumes de naranja y limón. Los ejemplos del agente enmascarante del gusto incluyen 1-mentol, alcanfor y menta, que pueden usarse solos o en combinación de dos o más. La cantidad total de la capa de recubrimiento en el presente documento es preferentemente del 1 al 5 % en masa y más preferentemente del 2 al 4 % en masa en la formulación total.

Los ejemplos de la formulación farmacéutica oralmente administrable de la presente invención incluyen comprimidos, gránulos, polvos y gránulos finos. Los ejemplos de los comprimidos incluyen comprimidos chupables, trociscos, gotas y composiciones que se disuelven rápidamente o se disgregan en la cavidad bucal y pueden ingerirse incluso sin agua e incluso incluyen comprimidos efervescentes que se disuelven para usarse en el momento de su uso. Los ejemplos de los gránulos, los polvos y los gránulos finos incluyen jarabes secos que se disuelven para usarse en el momento de su uso y también incluyen partículas en polvo que se disuelven rápidamente en la cavidad bucal y pueden ingerirse sin agua.

La composición y la formulación farmacéutica oralmente administrables de la presente invención pueden producirse de acuerdo con el método conocido para producir formulaciones oralmente administrables. Los ejemplos del método de granulación incluyen métodos de granulación en lecho fluido, métodos de granulación por agitación, métodos de granulación en lecho fluido volteado, métodos de granulación por extrusión, métodos de granulación por pulverización y métodos de granulación por aplastamiento, que pueden usarse para producir gránulos o comprimidos sin recubrir. También, desde un punto de vista de los principios de granulación, los métodos de granulación se dividen ampliamente en el método de granulación en seco y el método de granulación en húmedo. Desde el punto de vista de la estabilidad de FTD y TPI, se prefiere el método de granulación en húmedo.

De acuerdo con la presente invención, añadir el azúcar puede suprimir aumentos en la formación de sustancias relacionadas de FTD y TPI que se forman potencialmente cuando se producen composiciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas oralmente administrables que comprenden FTD y TPI como principios activos. Las sustancias relacionadas correspondientes en el presente documento significan componentes distintos de FTD, TPI y aditivos y principalmente se refieren a compuestos estructuralmente relacionados de los dos principios activos correspondientes. Específicamente, las sustancias relacionadas son sustancias distintas de FTD, TPI y los aditivos que se detectan cuando se miden de acuerdo con la Cromatografía Líquida descrita en la Farmacopea Japonesa, Ensayos generales, Ensayos físicos, después de que la composición farmacéutica y la formulación farmacéutica oralmente administrables se almacenen en ciertas condiciones constantes.

Posteriormente, los aspectos y las realizaciones preferidas de la presente invención se muestran a continuación.

[1] Una composición farmacéutica oralmente administrable que comprende α - α - α -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona (TPI) como principios activos y un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C como un excipiente.

[2] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con [1], en la que un contenido de azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es 3,6 partes en masa o más, preferentemente de 3,6 a 50 partes en masa, más preferentemente de 3,7 a 25 partes en masa y aún más preferentemente de 3,7 a 10 partes en masa, basándose en 1 parte en masa de FTD.

[3] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con [1] o [2], en la que el azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es un disacárido o un alcohol de azúcar.

[4] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en la que el azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa, manitol y eritritol y manitol.

[5] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], que comprende FTD y TPI en una relación molar de 1:0,5.

[6] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], que comprende además, como un agente disgregante, uno o más seleccionados de hidroxipropil celulosa, carmelosa, almidón de maíz y almidón parcialmente pregelatinizado y más preferentemente uno de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz y almidón parcialmente pregelatinizado.

[7] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con [6], en la que un contenido del agente disgregante es preferentemente del 2 al 16 % en masa, más preferentemente del 3 al 13 % en masa, aún más preferentemente del 3 al 10 % en masa y en particular preferentemente del 3 al 7 % en masa en la cantidad total de la composición farmacéutica.

[8] La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de [1] a [7], en la que la composición farmacéutica está en una forma de formulación de un gránulo, un producto moldeado por compresión o una mezcla.

[9] Una formulación farmacéutica oralmente administrable que comprende la composición oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de [1] a [8], en la que la composición está recubierta.

Ejemplos

Aunque la presente invención se describe con más detalles a continuación en el presente documento con referencia a los Ejemplos, los Ejemplos Comparativos, los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos de Ensayo, la presente invención no pretende limitarse solamente a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

En un mortero, se mezclaron 40 g de FTD y 18,84 g de TPI. En un mortero, se mezclaron 1,6 g de esta mezcla y 8 g

de una lactosa hidrato "Lactochem DOMO" (fabricada por DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co) para obtener de esta manera una mezcla (véase la Tabla 1). Nótese que la proporción de los azúcares correspondientes en aditivos es el 100 % en esta composición.

5 Ejemplo 2

Se obtuvo una mezcla de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se usó sacarosa "azúcar granulada EA" (fabricado por ENSUIKO Sugar Refining Co., Ltd.) en lugar de la lactosa hidrato.

10 Ejemplo 3

En una bolsa de plástico, se mezclaron 105 g de FTD y 49,5 g de TPI. En un aplastador de comprimidos (fabricado por Konishi-Seisakusho Co., Ltd.), se mezclaron 6,0 g de esta mezcla y 24 g de una lactosa hidrato "Lactochem DOMO" (fabricada por DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co). Se añadió adicionalmente agua purificada a esta mezcla, que se granuló y después se secó en un Horno Mini Jet (fabricada por TOYAMA SANGYO CO., LTD.) a 70 °C durante dos horas para obtener de esta manera gránulos (véase la Tabla 2). Nótese que la proporción de los azúcares correspondientes en aditivos es el 100 % en esta composición.

20 Ejemplo 4

Se obtuvo un gránulo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 3, excepto que se usó D-manitol (fabricado por KYOWA HAKKO BIO CO., LTD.) en lugar de la lactosa hidrato ((véase la Tabla 2).

25 Ejemplo Comparativo 1

Se obtuvo una mezcla de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se usó celulosa cristalina "Ceolus" (fabricada por Ashai Kasei Corporation) en lugar de la lactosa hidrato (véase la Tabla 1).

30 Ejemplo Comparativo 2

Se obtuvo un gránulo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 3, excepto que se usó D-sorbitol (fabricado por Towa Chemical Industry Co., Ltd.) en lugar de la lactosa hidrato (véase la Tabla 2).

35 Ejemplo Comparativo 3

Se obtuvo un gránulo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 3, excepto que se usó xilitol (fabricado por Towa Chemical Industry Co., Ltd.) en lugar de la lactosa hidrato (véase la Tabla 2).

40 Ejemplo de Referencia 1

En un mortero, se mezclaron 40 g de FTD y 18,84 g de TPI para obtener de esta manera una mezcla (véase la Tabla 1).

45 Ejemplo de Ensayo 1

La humedad relativa crítica de los aditivos a 25 °C mostrados en las Tablas 1 y 2 se midió usando un analizador de sorción de humedad (DVS-1, Surface Measurement Systems Ltd.). Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

50 Ejemplo de Ensayo 2

Las mezclas obtenidas en los Ejemplos 1 y 2, el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo de Referencia 1 se almacenaron a 40 °C/75 % de H.R. durante un mes, y después, la masa de las sustancias relacionadas formadas se midió de acuerdo con la Cromatografía Líquida descrita en la Farmacopea Japonesa, Ensayos generales, Ensayos físicos. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Nótese que los picos distintos de aquellos de FTD, TPI y los aditivos se denominan picos de sustancias relacionadas y que la masa total de las sustancias relacionadas se refiere a la suma de la masa de las sustancias relacionadas calculada basándose en el área de los ingredientes activos del área de los picos de sustancias relacionadas.

60 Ejemplo de Ensayo 3

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Ensayo 2, los gránulos obtenidos en los Ejemplos 3 y 4 y los Ejemplos Comparativos 2 y 3 se almacenaron a 40 °C/75 % de H.R. durante una semana y después, la masa de las sustancias relacionadas formadas se midió de acuerdo con la Cromatografía Líquida descrita en la Farmacopea Japonesa, Ensayos generales, Ensayos físicos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

65

[Tabla 1]

Unidad: partes en masa				
	Ejemplo		Ejemplo Comparativo	Ejemplo de Referencia
	1	2	1	1
FTD	10	10	10	10
TPI	4,71	4,71	4,71	4,71
Lactosa hidrato	73,55	-	-	-
Sacarosa	-	73,55	-	-
Celulosa cristalina	-	-	73,55	-
Humedad relativa crítica (% a 25 °C)	95 o más	85 o más	No aplicable	-
Masa total de las sustancias relacionadas (%)	0,19	0,36	1,64	0,15

[Tabla 2]

5

Unidad: partes en masa				
	Ejemplo		Ejemplo Comparativo	Ejemplo de Referencia
	3	4	2	3
FTD	10	10	10	10
TPI	4,71	4,71	4,71	4,71
Lactosa hidrato	58,84	-	-	-
D-manitol	-	58,84	-	-
D-sorbitol	-	-	58,84	-
Xilitol	-	-	-	58,84
Humedad relativa crítica (% a 25 °C)	95 o más	95 o más	50-60	75-85
Masa total de las sustancias relacionadas (%)	0,08	0,00	0,81	0,63

10 Como se ve claramente a partir de la Tabla 1, la masa total de las sustancias relacionadas de los Ejemplos 1 y 2 en los que se usó como el excipiente un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C mostró prácticamente ninguna diferencia en comparación con el Ejemplo de Referencia 1 y fue muy estable en comparación con el Ejemplo Comparativo 1. También, a partir de la Tabla 2, la masa total de las sustancias relacionadas de los Ejemplos 3 y 4 en los que se usó como el excipiente un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C fue claramente menos que aquel de los Ejemplos Comparativos 2 y 3 en los que se usó como el excipiente un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C y fue muy estable.

15 A partir del resultado anteriormente descrito, se descubrió que las formulaciones que contienen FTD y TPI que tienen alta estabilidad incluso en condiciones severas tales como 40 °C/75 % de H.R. pueden obtenerse usando un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C como el excipiente. Ya que la formación de sustancias relacionadas se suprime, es posible proporcionar a pacientes y personal médico formulaciones de calidad más alta.

20 Ejemplo 5

25 En una bolsa de plástico, se mezclaron 400 g de FTD, 188,4 g de TPI, 1511,6 g de una lactosa hidrato, 300 g de carmelosa "NS-300" (fabricado por GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD) y 40 g de ácido esteárico. Esta mezcla se formó en comprimidos con una máquina de comprimidos rotatoria en comprimidos que tienen un diámetro de 15 mm y una masa de 800 mg. Después, los comprimidos se aplastaron con un aplastador para obtener de esta manera un gránulo. A 122 partes de este gránulo, se añadió adicionalmente 1 parte de ácido esteárico y se mezcló en una bolsa de plástico. Se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 123 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 3).

30 Ejemplo 6

35 En un mortero, se mezclaron 1 g de una mezcla de una parte de FTD y 0,471 partes de TPI, 6 g de una lactosa hidrato y 1 g de carmelosa. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 235,36 mg mediante el uso de una prensa hidráulica (véase la Tabla 3).

Ejemplo 7

En una bolsa de plástico, se mezclaron 1200 g de FTD, 565,2 g de TPI, 7258,8 g de una lactosa hidrato, 480 g de almidón pregelatinizado "PCS(PC-10" (fabricado por Ashai Kasei Chemicals Corporation) y 96 g de ácido esteárico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 120 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 3).

Ejemplo 8

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 371,9 g de una lactosa hidrato, 100 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 125 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 9

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 371,9 g de una lactosa hidrato, 25 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 110 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 371,9 g de una lactosa hidrato, 50 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 115 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 11

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 521,9 g de una lactosa hidrato, 75 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 150 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 12

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 671,9 g de una lactosa hidrato, 75 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 150 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

[Tabla 3]

Unidad: partes en masa			
	Ejemplo		
	5	6	7
FTD	1	1	1
TPI	0,47	0,47	0,47
Lactosa hidrato	3,78	8,83	6,05
Carmelosa	0,75	1,47	-
Almidón parcialmente pregelatinizado	-		0,4
Ácido esteárico	0,15	-	0,08
Total	6,15	11,77	8

45

[Tabla 4]

Unidad: partes en masa					
	Ejemplo				
	8	9	10	11	12
FTD	1	1	1	1	1
TPI	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471
Lactosa hidrato	3,179	3,179	3,179	5,219	6,719
Almidón parcialmente pregelatinizado	1	0,25	0,5	0,75	0,75
Ácido esteárico	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Total	6,25	5,5	5,75	7,5	9

Ejemplo 13

5 En un mortero, se mezclaron 1 g de FTD, 0,471 g de TPI, 3,779 g de una lactosa y 0,15 g de ácido esteárico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 108 mg mediante el uso de una prensa hidráulica (véase la Tabla 5).

10 Ejemplo 14

En una bolsa de plástico, se mezclaron 1 g de FTD, 0,471 g de TPI, 3,779 g de una lactosa, 0,75 g de carmelosa como un agente disgregante y 0,15 g de ácido esteárico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 123 mg mediante el uso de una prensa hidráulica (véase la Tabla 5).

15 Ejemplo Comparativo 4

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 14, se usaron 0,75 g de carmelosa cálcica "E.C.G-505" (fabricada por GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.) como un agente disgregante en lugar de carmelosa para obtener de esta manera comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 123 mg (véase la Tabla 5).

Ejemplo Comparativo 5

25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 14, se usaron 0,75 g de croscarmelosa sódica "Ac-Di-Sol" (fabricada por Asahi Kasei Corporation) como un agente disgregante en lugar de carmelosa para obtener de esta manera comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 123 mg (véase la Tabla 5).

Ejemplo de Ensayo 4

30 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Ensayo 2, los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 13 y 14 y los Ejemplos Comparativos 4 y 5 se almacenaron a 40 °C/75 % de H.R. en condiciones abiertas durante un mes, y después, se midió la masa total de las sustancias relacionadas (véase la Tabla 5).

35 Como resultado, incluso si se contenía carmelosa, que es un agente disgregante que no tiene humedad relativa crítica, se descubrió que la disgregabilidad como comprimidos administrables oralmente se aseguró suficientemente, no se observaron aumentos detectables en sustancias relacionadas y se aseguró la estabilidad de almacenamiento. Por el contrario, si se contuvo carmelosa cálcica o croscarmelosa sódica como un agente disgregante, la masa de las sustancias relacionadas aumentó notablemente y no se aseguró la estabilidad de almacenamiento.

40 [Tabla 5]

Unidad: partes en masa				
	Ejemplo		Ejemplo comparativo	
	13	14	4	5
FTD	1	1	1	1
TPI	0,471	0,471	0,471	0,471
Lactosa hidrato	3,179	3,179	3,179	3,179
Carmelosa	-	0,75	-	-
Carmelosa cálcica	-	-	0,75	-

ES 2 683 825 T3

Croscarmelosa sódica	-	-	-	0,75
Ácido esteárico	0,15	0,15	0,15	0,15
Total	5,4	6,15	6,15	6,15
Masa total de las sustancias relacionadas (%)	0,286	0,404	1,194	2,529

Ejemplo 15

5 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 50 g de FTD, 23,55 g de TPI, 226,45 g de una lactosa hidrato y 3 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 150 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 6).

10 Ejemplo 16

10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7, se mezclaron 50 g de FTD, 23,55 g de TPI, 211,45 g de una lactosa hidrato, 15 g de un agente disgregante (cualquiera de almidón de maíz "almidón de maíz W" (fabricado por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.), almidón pregelatinizado o hidroxipropil celulosa de baja sustitución) y 3 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 121,2 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 6).

Ejemplo 17

20 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 16, se mezclaron 50 g de FTD, 23,55 g de TPI, 196,45 g de una lactosa hidrato, 30 g de un agente disgregante (cualquiera de almidón de maíz, almidón pregelatinizado o hidroxipropil celulosa de baja sustitución) y 3 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 121,2 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 6).

25 Ejemplo de Ensayo 5

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Ensayo 2, los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 15, 16 y 17 se almacenaron a 40 °C/75 % de H.R. en condiciones abiertas durante dos semanas y después, se midió la masa total de las sustancias relacionadas (véase la Tabla 6).

30 Como el resultado, no se observaron aumentos notables en las sustancias relacionadas ninguno de los agentes disgregantes y las cantidades de los mismos.

[Tabla 6]

Unidad: partes en masa							
	Ejemplo						
	15	16			17		
FTD	1	1	1	1	1	1	1
TPI	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471
Lactosa hidrato	4,529	4,229	4,229	4,229	3,92 9	3,92 9	3,929
Almidón de maíz	-	0,3	-	-	0,6	-	-
Almidón parcialmente pregelatinizado	-	-	0,3	-	-	0,6	-
Hidroxipropil celulosa de sustitución baja	-	-	-	0,3	-	-	0,6
Ácido esteárico	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Total	6,06	6,06	6,06	6,06	6,06	6,06	6,06
Masa total de las sustancias relacionadas (%)	0,188	0,2	0,266	0,332	0,282	0,334	0,391

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oralmente administrable que comprende α - α - α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona como principios activos y un azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C como un excipiente, y que comprende almidón parcialmente pregelatinizado como un agente disgregante, en la que el contenido del agente disgregante es del 2 al 16 % en masa en la cantidad total de la composición farmacéutica.
- 10 2. La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido del azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es 3,6 partes en masa o más basado en 1 parte en masa de α - α -trifluorotimidina.
- 15 3. La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es un disacárido o un alcohol de azúcar.
- 20 4. La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa, manitol y eritritol.
- 25 5. La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende α - α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona en una relación molar de 1:0,5.
- 30 6. La composición farmacéutica oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la proporción del azúcar que tiene una humedad relativa crítica del 85 % o más a 25 °C es del 100 % en masa en la cantidad total de excipientes.
7. La composición farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica está en una forma de formulación de un gránulo, un producto moldeado por compresión o una mezcla.
8. Una formulación farmacéutica oralmente administrable que comprende la composición oralmente administrable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición está recubierta.