

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 050**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2015 PCT/KR2015/001002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15115853**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2015 E 15742755 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3099294**

54 Título: **Composición farmacéutica que incluye 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona y formulación en cápsula que incluye la composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**29.01.2014 KR 20140011315**

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

**17.12.2018**

73 Titular/es:

**CRYSTALGENOMICS INC. (100.0%)  
700 Daewangpangyo-ro Bundang-gu  
Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, BYUNG-HA;  
AHN, SIK IL;  
PARK, JAE-YEON;  
KIM, TAE RYONG;  
CHO, JOONG MYUNG y  
RO, SEONGGU**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones:**

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

ES 2 694 050 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 incluye 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona y formulación en cápsula que incluye la composición farmacéutica

5

### Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona y formulación en cápsula que incluye la composición farmacéutica. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona que es útil como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo debido a su buena estabilidad, alta velocidad de disolución, uniformidad de contenido mejorada, y propiedades farmacocinéticas excelentes, y una formulación en cápsula que incluye la composición farmacéutica.

10

### Antecedentes técnicos

Se sabe que las prostaglandinas desempeñan un papel importante en producir inflamación. Las prostaglandinas se producen a partir de ácido araquidónico mediante la ciclooxigenasa (de aquí en adelante abreviada como "COX"). La actividad de COX se suprime para inhibir la síntesis de prostaglandinas, en particular, PGE2, PGG2, y PGH2, produciendo el tratamiento de inflamación.

20

Se conocen dos isoenzimas COX, COX-1 y COX-2. COX-1 se encuentra intrínsecamente en el aparato digestivo y riñón y se asume que mantiene funciones homeostáticas fisiológicas, incluyendo integridad gastrointestinal y funciones renales. La inhibición de la actividad COX-1 puede producir toxicidades potencialmente mortales, tales como úlceras y hemorragia en el aparato digestivo. En contraste, COX-2 se induce por estímulos inflamatorios y se sabe que es responsable para el desarrollo de inflamación.

25

Se asume que los inhibidores de COX-2 poseen un amplio espectro de actividades terapéuticas, así como actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Por ejemplo, se sabe que la inhibición de COX-2 previene el inicio de cánceres, en particular cáncer colorrectal [J. Clin. Invest., 99, 2254 (1997)], se puede aplicar al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas, tal como la enfermedad de Alzheimer [Neurology, 48, 626 (1997)] y también se sabe que es útil en la reducción del volumen de infarto acompañado por un ictus [J. Neuroscience, 17, 2746 (1997)].

30

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales, tal como indometacina, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, piroxicam y diclofenaco, inhiben tanto COX-1 como COX-2 para mostrar toxicidades gastrointestinales junto con eficacia antiinflamatoria. Además, tales AINE tienen toxicidades letales, tal como hemorragia y úlceras, que surgen de la inhibición de COX-1, lo que limita su uso clínico. Por tanto, los inhibidores selectivos de COX-2 son útiles como agentes terapéuticos contra inflamación y enfermedades acompañadas por inflamación sin producir toxicidades gastrointestinales, que son comunes durante el uso a largo plazo de los AINE convencionales.

35

40

Los derivados 4,5-diaril-3(2H)-furanona se han descrito recientemente como inhibidores selectivos frente a COX-2 (patente coreana No. 10-0495389). El documento KR 2013 0078147 A divulga composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades inflamatorias que comprenden 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona. El D90 de las partículas de fármaco es de 50 micrómetros o menos, preferiblemente de 25 micrómetros o menos. El ejemplo 1 del documento KR 2013 0078147 A se refiere a una cápsula que comprende el fármaco anterior con un D90 de 20,5 micrómetros, el diluyente celulosa microcristalina y el lubricante talco.

45

Cuando se usan derivados de furanona para preparar composiciones farmacéuticas, se requiere que tengan alta tasa de disolución, buen flujo, variación de masa óptima, y uniformidad de contenido mejorada. Los presentes inventores han encontrado que un derivado de furanona específico cumple los requisitos. Basado en este hallazgo, los presentes inventores han tenido éxito en preparar una composición farmacéutica que incluye el derivado de furanona y una formulación en cápsula que incluye la composición farmacéutica y por último han llegado a la presente invención.

50

### Divulgación de la invención

#### Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona, con alta tasa de disolución, buen flujo, variación de masa óptima, y uniformidad de contenido mejorada.

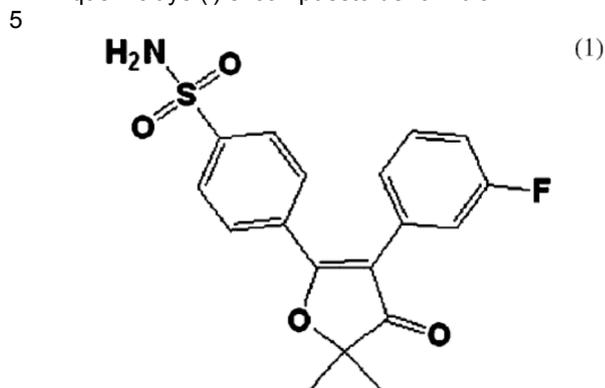
60

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una formulación en cápsula que incluye la composición farmacéutica.

65

**Solución al problema**

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que incluye (i) el compuesto de fórmula 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 3  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$ , (ii) un diluyente farmacéuticamente aceptable, y (iii) un lubricante farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación en cápsula según la reivindicación 8 que incluye la composición farmacéutica.

**Efectos ventajosos de la invención**

La composición farmacéutica que incluye 5-{4-(aminosulfonyl)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona según la presente invención tiene las ventajas de buena estabilidad, alta tasa de disolución, uniformidad de contenido mejorada, y excelentes propiedades farmacocinéticas. Debido a estas ventajas, la composición farmacéutica de la presente invención es eficaz en tratar inflamación o dolor.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una forma cristalina preparada en el ejemplo preparativo 1.

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una forma cristalina preparada en el ejemplo preparativo 2.

La figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una forma cristalina preparada en el ejemplo preparativo 3.

Las figuras 4a y 4b muestran de forma gráfica las tasas de disolución de formas cristalinas preparadas en los ejemplos preparativos 1 y 2 a diferentes números de revoluciones de 50 rpm (Fig. 4a) y 100 rpm (Fig. 4b).

La figura 5 es un gráfico que muestra las tasas de disolución de mezclas de formas cristalinas preparadas en los ejemplos preparativos 1 a 7.

Las figuras 6a y 6b muestran los resultados de análisis de difracción de rayos X para formas cristalinas preparadas en los ejemplos preparativos 1 (Fig. 6a) y 2 (Fig. 6b) después de almacenamiento en diferentes condiciones.

La figura 7 es un gráfico que muestra las propiedades farmacocinéticas de formas cristalinas preparadas en los ejemplos preparativos 1 y 2 en ratas.

Las figuras 8a y 8b muestran de forma gráfica las tasas de disolución de formas cristalinas preparadas en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 y 2 con diferentes soluciones de elución.

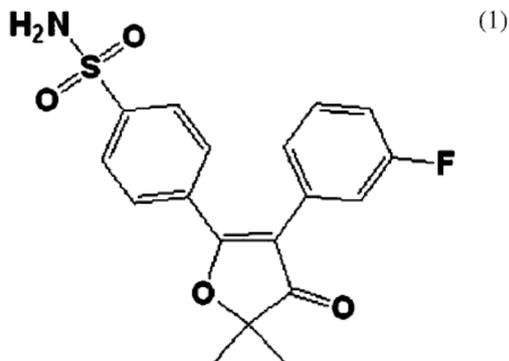
Las figuras 9a a 9c son cromatogramas de formulaciones que incluyen una forma cristalina del ejemplo 1, analizadas por HPLC después de almacenamiento en condiciones de estrés lumínico; los picos marcados con ★ indican que sustancias relacionadas creadas en las condiciones de estrés lumínico superan los estándares de referencia respectivos definidos por métodos de prueba de sustancias relacionadas.

La figura 10 es un gráfico que muestra las distribuciones del tamaño de partícula de formulaciones producidas en los ejemplos 2 a 6.

**Modo para la invención**

La presente invención se describirá ahora en detalle.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que incluye (i) el compuesto de fórmula 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 3  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$ , (ii) un diluyente farmacéuticamente aceptable, y (iii) un lubricante farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de fórmula 1 se usa como un principio activo en la composición farmacéutica de la presente invención. El compuesto de fórmula 1 es un inhibidor selectivo de COX-2 cuyo nombre químico es "5-{4-(aminosulfonyl)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona". Se sabe que el compuesto de fórmula 1 tiene toxicidades gastrointestinales reducidas y que es eficaz contra enfermedades inflamatorias, enfermedades asociadas a inflamación, dolor, cánceres sólidos, enfermedades asociadas a angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, ataques, convulsiones, ictus y epilepsia sobre los AINE convencionales (véase la patente coreana No. 10-0495389).

El compuesto de fórmula 1 se caracteriza por tener un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 3  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$ , y opcionalmente un diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . El diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) significa el diámetro de partícula en el que, cuando el volumen de las partículas se integra en orden desde el lado del menor diámetro de partícula, la frecuencia acumulada de la distribución de volumen alcanza el 50% del volumen total. El diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) significa el diámetro de partícula en el que, cuando el volumen de las partículas se integra en orden desde el lado del menor diámetro de partícula, la frecuencia acumulada de la distribución de volumen alcanza el 90% del volumen total. El compuesto de fórmula 1 se usa en una cantidad del 0,5 al 20% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Debido al uso de una cantidad menor, el diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 3  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$ , y opcionalmente el diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , la uniformidad de contenido del compuesto de fórmula 1 es más fácil de asegurar cuando se implementa trituración usando un diluyente y se obtiene una mejora adicional en la tasa de disolución del compuesto de fórmula 1 (Fig. 8a y 8b). El ( $d_{(0,5)}$ ) puede ser de 3  $\mu\text{m}$  a 8  $\mu\text{m}$  en algunas formas de realización, de 4  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$  en otras formas de realización, y de 4  $\mu\text{m}$  a 8  $\mu\text{m}$  en formas de realización adicionales. El ( $d_{(0,9)}$ ) puede ser de 10  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$  en algunas formas de realización, de 10  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$  en otras formas de realización, y de 10  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$  en formas de realización adicionales.

El compuesto de fórmula 1 existe en la forma cristalina A, la forma cristalina G o una mezcla de las mismas.

Según los resultados de experimentos realizados por los presentes inventores, la forma cristalina A tiene los resultados de análisis de difracción de rayos X mostrados en la tabla 1 y el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la figura 1. La forma cristalina G tiene los resultados de análisis de difracción de rayos X mostrados en la tabla 2 y el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la figura 2.

Los presentes inventores obtuvieron formas cristalinas B a F por recristalización de la forma cristalina A de solventes adecuados, tal como t-butil metil éter, alcohol isopropílico, alcohol metílico, alcohol etílico, y acetonitrilo. Sin embargo, las formas cristalinas B a F tendían a volver a la forma cristalina A durante el almacenamiento a 40°C y HR del 75% durante 4 días. En contraste, las formas cristalinas A y G eran muy estables. En particular, cuando las partículas en la forma cristalina A están presentes en una cantidad mayor, específicamente, la forma cristalina A está presente en una cantidad del 50% en peso, basado en el peso total de las formas cristalinas, se obtuvo una mayor tasa de disolución. Según esto, se prefiere que el compuesto de fórmula 1 incluya al menos el 50% en peso de la forma cristalina A, basado en el peso total del compuesto.

Los estados de las formas cristalinas A y G se mantienen estables durante el almacenamiento a largo plazo en condiciones de almacenamiento acelerado.

5 El compuesto de fórmula 1 se puede usar en una cantidad del 0,5 al 20% en peso, preferiblemente del 1% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

El compuesto de fórmula 1 puede existir en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10 La composición farmacéutica de la presente invención incluye un diluyente farmacéuticamente aceptable y un lubricante farmacéuticamente aceptable además del principio activo.

15 El diluyente se puede usar en una cantidad del 75 al 99% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Como el diluyente, se pueden mencionar, por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada 50 o 90), celulosa microcristalina, celulosa, lactosa o una combinación de las mismas (por ejemplo, Cellactose® 80). Se prefiere el uso de celulosa microcristalina silicificada.

20 El lubricante se puede usar en una cantidad del 0,1 al 5% en peso, preferiblemente del 1% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Como el lubricante, se pueden mencionar, por ejemplo, talco o ácido esteárico. El uso de talco es preferido.

La composición farmacéutica de la presente invención puede además incluir uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables comúnmente usados en la técnica farmacéutica, además del diluyente y el lubricante.

25 La composición farmacéutica se puede usar para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asociadas a inflamación, dolor, cánceres sólidos, enfermedades asociadas a angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, ataques, convulsiones, ictus o epilepsia. La composición farmacéutica se usa preferiblemente para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asociadas a inflamación o dolor.

30 La composición farmacéutica de la presente invención se puede procesar a varias formulaciones farmacéuticas.

Las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, suspensiones, espráis de inhalación, y soluciones inyectables. Las formulaciones son preferiblemente cápsulas, más preferiblemente cápsulas duras.

35 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a través de varias rutas, incluyendo, pero no limitadas a, vía oral, intravenosa, subcutánea, y por aplicación tópica.

40 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en una dosis diaria de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal a un paciente. La dosis diaria puede variar dependiendo de la indicación, afección o estado del paciente. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar según varios programas, tal como una vez, dos veces, y tres veces al día, pero no está limitada a estos programas.

45 La presente invención se explicará en detalle con referencia a los siguientes ejemplos, incluyendo ejemplos de prueba. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos solo y no se pretende que limiten el ámbito de la invención.

50 Ejemplo preparativo 1: Preparación de 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona y caracterización de una forma cristalina de misma (forma cristalina A)

Se preparó 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona según el procedimiento descrito en el ejemplo 4 de la patente coreana No. 10-0495389.

55 Específicamente, se disolvió 4-bromo-2,2-dimetil-5-4-(aminosulfonil)fenil-3(2H)-furanona (170 mg) en 30 ml de tolueno y 10 ml de etanol. La solución se agitó. A la solución se añadieron gota a gota 25 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y 100 mg de ácido 3-fluorobencenoborónico. Después de agitar a 90°C durante 12 horas, los solventes se eliminaron de la solución de reacción a presión reducida y el residuo se extrajo con agua y diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo), que dio 120 mg de 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona como un sólido.

(1) Análisis por difracción de rayos X (XRD)

65 Después de que el compuesto preparado en el ejemplo preparativo 1 se cristalizara mediante un método de cristalización general, su forma cristalina se caracterizó por análisis de difracción de rayos X (XRD). El análisis de XRD se realizó usando un difractómetro de rayos X de alta resolución Ultima III (Rigaku, Japón) con radiación de Cu.

Los resultados experimentales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

5

[Tabla 1]

La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 1	
2θ	Intensidad (cps)
8,40	7125
13,26	10050
14,02	2612
17,70	12200
18,48	10388
19,14	7400
19,84	5150
20,54	11750
22,72	2788
23,56	3100
27,62	3088

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

10 La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 1 se analizó por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El análisis por DSC se realizó usando un DSC 823e (Mettler Toledo, Suiza). Aproximadamente 1-2,3 mg de una muestra de la forma cristalina se colocaron en una bandeja de aluminio y se calentó a una velocidad de 10°C/min desde 25°C hasta 220°C. Los datos se analizaron con STARe v9.20 (Proteus®).

15 Los resultados experimentales se muestran en la figura 1.

La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 1 con los resultados de los análisis por XRD y DSC se llamó "forma cristalina A".

20 Ejemplo preparativo 2: Preparación de 5-{4-(aminosulfonyl)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona y caracterización de una forma cristalina de misma (forma cristalina G)

25 La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 1 se cambió usando un instrumento de DSC (Q2000, TA Instruments, UK o DSC 823e Mettler Toledo, Suiza). Específicamente, 5 mg de una muestra de la forma cristalina A se colocaron en una bandeja de aluminio y se sometieron a un ciclo de calentamiento isotérmico enfriamiento en un instrumento TA para preparar una nueva forma cristalina. El ciclo consistía en cinco fases: calentar a una velocidad de 10°C/min de 25°C a 180°C (fase 1); mantenimiento a 180°C durante 5 min (fase 2); enfriamiento a una velocidad de 10°C/min de 180°C a 25°C (fase 3); mantenimiento a 25°C durante 1 min (fase 4); y calentamiento a una velocidad de 10°C/min de 25°C a 170°C (fase 5). A lo largo de la preparación de la forma cristalina del compuesto, se mantuvo el purgado con nitrógeno a 50 ml/min.

30

(1) Análisis por difracción de rayos X (XRD)

35 La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 2 se caracterizó por análisis de difracción de rayos X (XRD). El análisis de XRD se realizó usando un difractómetro de rayos X de alta resolución Ultima III (Rigaku, Japón) con radiación de Cu.

Los resultados experimentales se muestran en la tabla 2.

40 Tabla 2

[Tabla 2]

La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 2	
2θ	Intensidad (cps)
11,10	3112
12,66	8762
16,92	7812
18,26	18038
19,48	8288
20,80	9775
22,46	4775
24,02	5350

25,42	17138
27,76	4700

## (2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

5 La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 2 se analizó por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El análisis por DSC se realizó usando un DSC 823e (Mettler Toledo, Suiza). Aproximadamente 1-2,3 mg de una muestra de la forma cristalina se colocaron en una bandeja de aluminio y se calentó a una velocidad de 10°C/min desde 25°C hasta 220°C. Los datos se analizaron con STARe v9.20 (Proteus®).

10 Los resultados experimentales se muestran en la figura 2.

15 Los resultados de los análisis por XRD y DSC confirman que la forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 2 es bastante diferente de la forma cristalina A del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 1. La forma cristalina del compuesto preparado en el ejemplo preparativo 2 con los resultados de los análisis por XRD y DSC se llamó "forma cristalina G".

Ejemplo preparativo 3: Preparación y caracterización de una mezcla de las formas cristalinas (forma cristalina A + forma cristalina G) de 5-{4-(aminosulfonil)fenil}-2,2-dimetil-4-(3-fluorofenil)-3(2H)-furanona

20 Las formas cristalinas de los ejemplos preparativos 1 y 2 se mezclaron en una proporción en peso de 50:50 para preparar una mezcla. La mezcla se caracterizó para investigar si las características de las formas cristalinas se mantenían.

25 La mezcla de las formas cristalinas A y G se analizó por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El análisis por DSC se realizó usando DSC 200 F3 Maia® (NETZSCH). Aproximadamente 1-5 mg de una muestra de la mezcla se colocó en una bandeja de aluminio y se calentó a una velocidad de 20°C/min desde 25°C a 100°C y a una velocidad de 10°C/min desde 100°C a 250°C. Los datos se analizaron con STARe v9.20 (Proteus®).

Los resultados experimentales se muestran en la figura 3.

30 Como se muestra en la figura 3, el gráfico de DSC de la mezcla de las formas cristalinas preparada en el ejemplo preparativo 3 revela los picos endotérmicos correspondientes a las formas cristalinas de los ejemplos preparativos 1 y 2. Estos resultados muestran que las formas cristalinas A y G mantienen sus características incluso cuando se mezclan.

35 Ejemplo de prueba 1: Análisis de las tasas de disolución de las diferentes formas cristalinas

40 En este ejemplo, se examinaron las tasas de disolución de las formas cristalinas del compuesto de fórmula 1. Específicamente, cada una de la forma cristalina A del ejemplo preparativo 1 y la forma cristalina G del ejemplo preparativo 2 se cargó en cápsulas duras y después se eluyó en 900 ml de una solución a pH 1,2 a diferentes números de revoluciones de 50 y 100 rpm y una temperatura de 37±0,5°C durante 2 horas. Las partículas eluidas se analizaron en las siguientes condiciones de HPLC:

<Condiciones de HPLC>

45 Columna: Hypurity C18, 250 X 4,6 mm, 5 µm o su columna equivalente  
 Detector: espectrómetro de absorción de UV (medido a 325 nm)  
 Volumen de inyección: 100 µl  
 Velocidad de flujo; 1,5 ml/min  
 Temperatura de la columna: 30°C  
 50 Fase móvil: A – acetonitrilo, B – agua, A:B = 60:40, % en v/v  
 Tiempo de análisis: 5 min

Los resultados experimentales obtenidos a números de revoluciones de 50 rpm y 100 rpm se muestran en las figuras 4a y 4b, respectivamente.

55 Como se puede ver de las figuras 4a y 4b, la forma cristalina A mostró mayores tasas de disolución que la forma cristalina G a los dos diferentes números de revoluciones. Estos resultados demuestran que las formas cristalinas del compuesto de fórmula 1 muestran diferentes tasas de disolución y una gran proporción de la forma cristalina A sería ventajosa en alcanzar una tasa de disolución deseada. Se conformaron mayores tasas de disolución de formulaciones de contienen mayores proporciones de la forma cristalina A en los ejemplos preparativos 4-7.

60 Ejemplos preparativos 4-7: Producción de partículas de mezclas que contienen las formas cristalinas en diferentes proporciones

La forma cristalina A del ejemplo preparativo 1 y la forma cristalina G del ejemplo preparativo 2 se mezclaron en las proporciones mostradas en la tabla 3. Se investigaron las tasas de disolución de las mezclas.

Tabla 3

5

[Tabla 3]

	Ejemplo preparativo 4	Ejemplo preparativo 5	Ejemplo preparativo 6	Ejemplo preparativo 7
Forma cristalina A (% en peso)	30	50	70	90
Forma cristalina G (% en peso)	70	50	30	10
Cantidad total (%)	100	100	100	100

Ejemplo de prueba 2: Análisis de las tasas de disolución de las mezclas que contienen las formas cristalinas en diferentes proporciones

10

En este ejemplo, se examinaron las tasas de disolución de las partículas de las mezclas de las formas cristalinas A y G en diferentes proporciones. Específicamente, 2 mg de cada una de las mezclas preparadas en los ejemplos preparativos 4-7 se cargaron en cápsulas duras y después se eluyó en 900 ml de una solución a pH 1,2 a un número de revoluciones de 100 rpm y una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Las partículas eluidas se analizaron en las mismas condiciones de HPLC que se han descrito en el ejemplo de prueba 1. Los resultados experimentales se muestran en la figura 5.

15

Como se puede ver de la figura 5, la tasa de disolución aumentaba con proporción creciente de la forma cristalina A.

20

Ejemplo de prueba 3: Análisis de la estabilidad de las formas cristalinas

Las formas cristalinas del compuesto de fórmula 1 se evaluaron para estabilidad de almacenamiento. La forma cristalina A del ejemplo preparativo 1 y la forma cristalina G del ejemplo preparativo 2 se cargaron en diferentes cápsulas duras y se almacenaron en condiciones de humedad severa ( $25^\circ\text{C}/\text{HR}$  del 97%) y condiciones de almacenamiento acelerado ( $40^\circ\text{C}/\text{HR}$  del 75%) durante 7 d. El análisis de difracción de rayos X se realizó según el mismo método que se ha descrito en los ejemplos preparativos 1 y 2.

25

Los resultados del análisis se muestran en las figuras 6a y 6b.

30

Como se puede ver de las figuras 6a y 6b, los estados de las formas cristalinas A y G del compuesto de fórmula 1 se mantuvieron estables en condiciones de humedad severa y condiciones de almacenamiento acelerado.

Ejemplo de prueba 4: Análisis de las propiedades farmacocinéticas de las formas cristalinas

35

Se analizaron las propiedades farmacocinéticas de las diferentes formas cristalinas del compuesto de fórmula 1 in vivo. Aproximadamente 5 mg de cada una de la forma cristalina A del ejemplo preparativo 1 y la forma cristalina G del ejemplo preparativo 2 se suspendieron en 10 ml de una solución de metilcelulosa al 0,5% para producir una formulación para uso oral. Ratas SD macho de 6 semanas de edad (Orient Bio. Inc., Corea) se dividieron en dos grupos. Aproximadamente 3 ml (10 ml/kg) de la formulación oral se administró una vez por vía oral a cada rata y se extrajeron muestras de sangre de la rata a intervalos predeterminados de 0,167, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, y 24,0 horas. Las muestras de sangre se usaron para analizar los parámetros farmacocinéticos de la forma cristalina.

40

Los parámetros farmacocinéticos de las formas cristalinas se analizaron usando Waters Quattro premier XE 2795 Alliance HT (Waters) en las siguientes condiciones: velocidad de flujo = 0,25 ml/min, temperatura de la columna =  $40^\circ\text{C}$ , volumen de inyección = 7  $\mu\text{l}$ , y fase móvil = A: acetato de amonio 1 mM & ácido acético (35%) al 0,1%, B: ACN (65%). La linealidad se estableció con 8 concentraciones estándar diferentes.

45

Las formulaciones orales que incluyen el compuesto del ejemplo preparativo 1 y las formulaciones que incluyen el compuesto del ejemplo preparativo 2 se administraron a las diferentes ratas. Los niveles en sangre de los compuestos se muestran de forma gráfica en la figura 7. Se calcularon  $C_{\text{max}}$  (ng/ml),  $T_{\text{max}}$  (h) y AUC ( $\text{h} \cdot \text{ng}/\text{ml}$ ) del gráfico y se muestran en la tabla 4.

50

Tabla 4

55

[Tabla 4]

Parámetro	$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	$T_{\text{max}}$ (h)	AUC ( $\text{h} \cdot \text{ng}/\text{ml}$ )
Ejemplo preparativo 1	750,582	0,5	2317,926
Ejemplo preparativo 2	513,614	1,0	2416,835

Como se muestra en la figura 7, la forma cristalina A del ejemplo preparativo 1 mostró mayores tasas de disolución in vivo que la forma cristalina G del ejemplo preparativo 2. Como se puede ver de los resultados en la tabla 4, la forma cristalina A del ejemplo preparativo 1 tenía valores mayores de  $C_{max}$  y  $T_{max}$  que la forma cristalina G del ejemplo preparativo 2, lo que demuestra una eficacia más rápida de la forma cristalina A del ejemplo preparativo 1.

Ejemplo 1 y ejemplos comparativos 1 y 2: Preparación de la forma cristalina con diferentes tamaños de partícula

Para comparar las características del compuesto de fórmula 1 como un fármaco que depende de su tamaño de partícula, la forma cristalina se procesó a diferentes diámetros de partícula mediante los siguientes procedimientos.

<Ejemplo comparativo 1>

La forma cristalina preparada en el ejemplo preparativo 1 se llamó "ejemplo comparativo 1".

<Ejemplo comparativo 2>

La forma cristalina del ejemplo comparativo 1 se pulverizó una vez usando un molino (molino a chorro, JE POWDER) en las siguientes condiciones: alimentador de tornillo = 7 rpm, agitador = 7 rpm, presión de eyección = 5,0 kg/cm<sup>2</sup>, y presión de línea = 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. La forma cristalina pulverizada se llamó "ejemplo comparativo 2".

<Ejemplo 1>

La forma cristalina del ejemplo comparativo 1 se pulverizó una vez más usando un molino (molino a chorro, JE POWDER) en las siguientes condiciones: alimentador de tornillo = 7 rpm, agitador = 7 rpm, presión de eyección = 5,0 kg/cm<sup>2</sup>, y presión de línea = 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. La forma cristalina pulverizada se llamó "ejemplo 1".

Ejemplo de prueba 5: Análisis de los tamaños de partícula y medida de las tasas de disolución de la forma cristalina con diferentes tamaños de partícula

<5-1> Análisis de los tamaños de partículas

Los tamaños de partícula de la forma cristalina de los ejemplos comparativos 1 y 2 y el ejemplo 1 se analizaron usando un analizador de tamaño de partícula basado en difracción laser (Mastersizer 2000®, Malvern). Después de que cada muestra se alimentara en un módulo seco (Scirocco 2000®, Malvern) a una presión de 2 baros, se midieron el diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) y el diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ). Los resultados experimentales se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

[Tabla 5]

	Tamaño de partícula (µm)		
	$d_{(0,1)}$	$d_{(0,5)}$	$d_{(0,9)}$
Ejemplo comparativo 1	40,55	136,49	527,04
Ejemplo comparativo 2	5,15	32,17	83,54
Ejemplo 1	1,75	5,98	15,23

Como se puede ver de los resultados en la tabla 5, las partículas del ejemplo comparativo 1 tenían un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 136,49 µm y un diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 527,04 µm, las partículas del ejemplo comparativo 2 tenían un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 32,17 µm y un diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 83,54 µm, y las partículas del ejemplo 1 tenían un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 5,98 µm y un diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 15,23 µm. A partir de estos resultados, se pudo confirmar que las formas cristalinas de los ejemplos comparativos 1 y 2 y el ejemplo 1 tenían diferentes distribuciones de tamaño de partícula.

<5-2> Análisis de las tasas de disolución de la forma cristalina con diferentes tamaños de partícula

En este ejemplo, se examinaron las tasas de disolución de la forma cristalina con diferentes tamaños de partícula. Las partículas de los ejemplos comparativos 1 y 2 y el ejemplo 1 se cargaron en diferentes cápsulas duras (2 mg por cápsula) y después se eluyeron en 900 ml de una solución a pH 1,2 y 900 ml de una solución a pH 6,8 a un número de revoluciones de 100 rpm y una temperatura de 37±0,5°C durante 3 horas. Las partículas eluidas se analizaron en las mismas condiciones de HPLC como se han descrito en el ejemplo de prueba 1.

Los resultados se muestran en las figuras 8a y 8b.

Como se puede ver de las figuras 8a y 8b, las partículas del ejemplo 1 que tienen un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 3-9  $\mu\text{m}$  y un diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 10-50  $\mu\text{m}$  mostraron mayores tasas de disolución que las partículas de los ejemplos comparativos 1 y 2 cuyos diámetros de partícula de volumen del 50% y diámetros de partícula de volumen del 90% estaban fuera de los intervalos de distribución de tamaño de partícula de las partículas del ejemplo 1. Estos resultados muestran que se puede lograr una mayor tasa de disolución cuando el diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) y el diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de la forma cristalina A del compuesto de fórmula 1 se ajustan a los intervalos de 3-9  $\mu\text{m}$  y 10-50  $\mu\text{m}$ , respectivamente.

10 Ejemplo de prueba 6: Análisis de la estabilidad de la forma cristalina del compuesto de fórmula 1

<6-1> Estabilidad de temperatura

15 La forma cristalina A del ejemplo 1 se cargó en cápsulas duras (2 mg por cápsula), se empaquetó con PTP, y se almacenó durante 72 horas en las condiciones de temperatura severa mostradas en la tabla 7. Durante el almacenamiento, se observaron el aspecto de la forma cristalina A, el tiempo de retención del pico principal, las cantidades (%) de sustancias relacionadas y el contenido en compuesto. El tiempo de retención del pico principal, las cantidades de sustancias relacionadas y el contenido del compuesto se analizaron por HPLC en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la tabla 6.

20 <Condiciones de HPLC para análisis de sustancias relacionadas>

25 Columna: Hypurity C18, 250 X 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$  o su columna equivalente  
 Detector: espectrómetro de absorción de UV (medido a 241 nm)  
 Volumen de inyección: 20  $\mu\text{l}$   
 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min  
 Temperatura de la columna: 30°C  
 Fase móvil: A – acetonitrilo, B – ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1% v/v en agua

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (ml/min)	A (%)	B(%)
0,00	1,0	38	62
30,00	1,0	38	62
35,00	1,0	90	10
45,00	1,0	90	10
45,01	1,0	38	62
50,00	1,0	38	62

30 <Condiciones de HPLC para el análisis del contenido del compuesto>

35 Columna: Hypurity C18, 250 X 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$  o su columna equivalente  
 Detector: espectrómetro de absorción de UV (medido a 325 nm)  
 Volumen de inyección: 20  $\mu\text{l}$   
 Velocidad de flujo: 1,5 ml/min  
 Temperatura de la columna: 30°C  
 Fase móvil: A – acetonitrilo, B – agua, A:B = 60:40, % en v/v  
 Tiempo de análisis: 5 min  
 40 Diluyente: agua:acetonitrilo = 50:50, % en v/v

Tabla 6

[Tabla 6]

Material de embalaje		PTP			
Condiciones de prueba de estabilidad (condiciones de temperatura severa)		60±2°C HR 60±5% 24 h	80±2°C HR 60±5% 24 h	90±2°C HR 60±5% 24 h	90±2°C HR 60±5% 72 h
Elemento de prueba	Criterios	Resultados			
Aspecto	Cápsula dura blanca que contiene polvo blanco amarillo pálido y marcada con verde superior CG649	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Confirmación del tiempo de retención del pico	Tiempo de retención (TR) del pico principal (HPLC)	El mismo TR	El mismo TR	El mismo TR	El mismo TR

## ES 2 694 050 T3

Cantidades de sustancias relacionadas	Cada una <0,3%, Total <1,0%	0,0%, 0,0%	0,0%, 0,0%	0,0%, 0,0%	0,1%, 0,1%
Contenido	95-105%	103,0%	101,5%	101,8%	101,1%

Como se puede ver de los resultados en la tabla 6, el aspecto de la forma cristalina A se mantuvo sin cambios, y no se observaron disminución significativa en el contenido de la forma cristalina A ni aumento significativo de sustancias relacionadas en condiciones de temperatura severa. Estos resultados demuestran la alta estabilidad de la forma cristalina A en las condiciones de temperatura.

### <6-2> Estabilidad a la humedad

La forma cristalina A del ejemplo 1 se evaluó para estabilidad a la humedad de la misma manera que en el ejemplo de prueba <6-1>. La forma cristalina A se cargó en una cápsula dura (2 mg por cápsula) y se almacenó en las condiciones de humedad severas mostradas en la tabla 7. Después de ello, se analizaron el aspecto de la forma cristalina A, el tiempo de retención del pico principal, las cantidades (%) de sustancias relacionadas y el contenido en compuesto. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

[Tabla 7]

Material de embalaje		PTP		
Condiciones de prueba de estabilidad (condiciones de humedad severas)		25±2°C HR 90±5% 1 semana	25±2°C HR 90±5% 2 semanas	25±2°C HR 90±5% 4 semanas
Elemento de prueba	Criterios	Resultados		
Aspecto	Cápsula dura blanca que contiene polvo blanco amarillo pálido y marcada con verde superior CG649	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Confirmación del tiempo de retención del pico	Tiempo de retención (TR) del pico principal (HPLC)	El mismo TR	El mismo TR	El mismo TR
Cantidades de sustancias relacionadas	Cada una <0,3%, Total <1,0%	0,1%, 0,1%	0,1%, 0,1%	0,1%, 0,1%
Contenido	95-105%	103,1%	103,1%	101,2%

Como se puede ver de los resultados en la tabla 7, el aspecto de la forma cristalina A se mantuvo sin cambios, y no se observaron disminución significativa en el contenido de la forma cristalina A ni aumento significativo de sustancias relacionadas en condiciones de humedad severas. Estos resultados demuestran la alta estabilidad de la forma cristalina A en las condiciones de humedad.

### <6-3> Estabilidad a la luz

La forma cristalina A del ejemplo 1 se evaluó para estabilidad a la luz de la misma manera que en el ejemplo de prueba <6-1>. La forma cristalina A se cargó en una cápsula dura (2 mg por cápsula) y se almacenó en las condiciones de estrés lumínico mostradas en la tabla 8. Después de ello, se analizaron el aspecto de la forma cristalina A, el tiempo de retención del pico principal, las cantidades (%) de sustancias relacionadas y el contenido en compuesto. Los resultados se muestran en la tabla y las figuras 9a a 9c.

Tabla 8

[Tabla 8]

Material de embalaje		PTP		
Condiciones de prueba de estabilidad (condiciones de estrés lumínico)		Luz* 1 semana	Luz* 2 semanas	Luz* 4 semanas
Elemento de prueba	Criterios	Resultados		
Aspecto	Cápsula dura blanca que contiene polvo blanco amarillo pálido y marcada con verde superior CG649	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

ES 2 694 050 T3

Confirmación del tiempo de retención del pico	Tiempo de retención (TR) del pico principal (HPLC)	El mismo TR	El mismo TR	El mismo TR
Cantidades de sustancias relacionadas	Cada una <0,3%, Total <1,0%	1,7%, 3,0%	2,1%, 3,7%	2,3%, 4,1%
Contenido	95-105%	103,4%	103,1%	99,1%

\* indica el momento cuando se irradia con luz desde una lámpara fluorescente blanca y una lámpara fluorescente UV hasta una iluminación total de  $1,2 \times 10^6$  lux·h, 200W·h/m<sup>2</sup>.

5 Como se puede ver de la tabla 8 y las figuras 9a a 9c, la forma cristalina A produjo sustancias relacionadas que superaban los criterios a los 7 días en condiciones de almacenamiento con estrés lumínico. Estos resultados llevan a la conclusión de que las materias primas se deben almacenar y la formulación se debe almacenar y producir en la oscuridad o en medios ambientes protegidos de la exposición a luz fuerte. Las condiciones de protección lumínica se requieren en procesos reales.

10 Ejemplos 2-11: Producciones de formulaciones en cápsula que incluyen la forma cristalina A

Para encontrar los aditivos farmacéuticos óptimos adecuados para la forma cristalina A, se usaron los diluyentes y lubricantes mostrados en las tablas 9 y 10 para producir formulaciones en cápsula.

15 Se midió el índice de Carr de cada formulación en cápsula por el método de Carr usando un medidor de densidad tras asentamiento (Erweka, SVM 101) y el ángulo de reposo de cada formulación en cápsula se determinó por el método del embudo fijo tal como el método de goteo.

Tabla 9

20

[Tabla 9]

		Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Principio activo	Forma cristalina A del compuesto de fórmula 1	1	1	1	1	1
Diluyentes	Celulosa microcristalina silicificada 50 (Prosolv SMCC 50)	98	-	-	-	-
	Celulosa microcristalina silicificada 90 (Prosolv SMCC 90)	-	98	-	-	-
	Celulosa microcristalina (MCC)	-	-	98	-	-
	Lactosa (Flow lac 100)	-	-	-	98	-
	Cellactose 80	-	-	-	-	98
Lubricantes	Talco	1	1	1	1	1
	Ácido esteárico	-	-	-	-	-
Total		100	100	100	100	100
Índice de Carr		29,8	22,1	33,3	14,6	24,2
Ángulo de reposo		34,6	30,2	40,3	31,5	33,3

Tabla 10

25

[Tabla 10]

		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Principio activo	Forma cristalina A del compuesto de fórmula 1	1	1	1	1	1
Diluyentes	Celulosa microcristalina silicificada 50 (Prosolv SMCC 50)	98	-	-	-	-
	Celulosa microcristalina silicificada 90 (Prosolv SMCC 90)	-	98	-	-	-
	Celulosa microcristalina (MCC)	-	-	98	-	-
	Lactosa (Flow lac 100)	-	-	-	98	-
	Cellactose 80	-	-	-	-	98
Lubricantes	Talco	-	-	-	-	-
	Ácido esteárico	1	1	1	1	1
Total		100	100	100	100	100
Índice de Carr		29,9	21,9	32,8	14,6	24,1

Ángulo de reposo	34,5	32,3	37,2	31,5	33,6
------------------	------	------	------	------	------

5 Como se puede ver de los resultados en las tablas 9 y 10, las formulaciones en cápsula que contienen celulosa microcristalina silicificada 50, celulosa microcristalina silicificada 90, celulosa microcristalina, lactosa o Cellactose 80 como diluyente y talco o ácido esteárico como lubricante (ejemplos 2 a 11) tenían ángulos de reposo en el intervalo de 30 a 40°C y un índice de Carr en el intervalo del 21 al 30%. En estos intervalos, se asegura buen flujo de los polvos, siendo por tanto adecuados para el relleno de cápsulas. Sin embargo, las formulaciones en cápsula de los ejemplos 7 a 11 que usan ácido esteárico como lubricante tenían contenidos en agua considerablemente altos a pesar de las mismas condiciones experimentales que en los ejemplos 2-6. Por tanto, se puede concluir que las formulaciones en cápsula de los ejemplos 7 a 11 son difíciles de producir en un ambiente o época muy húmedos y, por tanto, el uso de talco como lubricante sería más deseable.

Ejemplo de prueba 7: Medida de las distribuciones del tamaño de partícula

15 Las distribuciones del tamaño de partícula de las formulaciones producidas en los ejemplos 2-6 se midieron usando tamices estándar de malla 40, 60, 70, 80, 120, 140, 200 y 270 según el método de clasificación de tamices (método II) descrito en los métodos de prueba estándar para tamaño de partícula de la Farmacopea Coreana. Los resultados se muestran en la figura 10.

20 Como se muestra en la figura 10, las distribuciones del tamaño de partícula variaron mucho dependiendo del tipo de diluyente y lubricante usados.

25 En particular, la formulación del ejemplo 2 producida usando celulosa microcristalina silicificada 50 como diluyente mostró una distribución de tamaño de partícula uniforme en el intervalo de diámetro de partícula de menos de 125 µm, lo que indica alta uniformidad de mezclado. La celulosa microcristalina silicificada 50 sería más adecuada para uso en la composición de la presente invención debido a su alto flujo, efectos lubricantes mejorados, y facilidad de mezcla comparada con los otros diluyentes.

Ejemplo de prueba 8: Análisis de la uniformidad de la formulación

30 Se probaron las formulaciones en cápsula producidas en los ejemplos 2-6 para uniformidad según el método de prueba para uniformidad de contenido descrito en los métodos de prueba estándar para uniformidad de formulación de la Farmacopea Coreana. Se tomaron seis muestras de cada formulación en cápsula. Se midieron los contenidos del ingrediente principal en las muestras para determinar el contenido medio, desviación estándar y valor estimado (AV). Los resultados experimentales se muestran en la tabla 11

35 Tabla 11

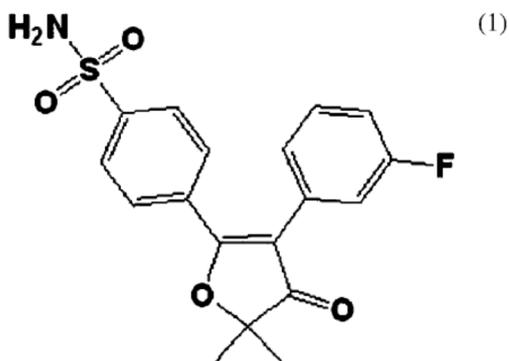
[Tabla 11]

	Contenido medio (%)	Desviación estándar	Valor estimado (AV)
Ejemplo 2	99,2	1,2	2,8
Ejemplo 3	92,9	4,9	9,2
Ejemplo 4	99,1	2,2	5,3
Ejemplo 5	90,9	5,2	12,1
Ejemplo 6	101,1	2,0	4,7

40 Como se puede ver de los resultados en la tabla 11, se encontró que las formulaciones tenían buena uniformidad. En particular, la formulación del ejemplo 2 tenía el menor valor estimado (AV), lo que indica la mejor uniformidad.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica antiinflamatoria que comprende (i) el compuesto de fórmula 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un diámetro de partícula de volumen del 50% ( $d_{(0,5)}$ ) de 3  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$  medido por difracción laser, (ii) un diluyente farmacéuticamente aceptable, y (iii) un lubricante farmacéuticamente aceptable,

en donde el compuesto de fórmula 1 existe en la forma cristalina A que tiene los resultados de análisis por difracción de rayos X con radiación de Cu mostrados en la tabla 1 y un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenible calentando a una velocidad de 10°C/min desde 25°C a 220°C, teniendo dicho perfil de DSC un pico en un intervalo desde 175,62°C a 178,35°C:

TABLA 1

$2\theta$	Intensidad (cps)
8,40	7125
13,26	10050
14,02	2612
17,70	12200
18,48	10388
19,14	7400
19,84	5150
20,54	11750
22,72	2788
23,56	3100
27,62	3088

o

en donde el compuesto de fórmula 1 existe en la forma cristalina G que tiene los resultados de análisis por difracción de rayos X con radiación de Cu mostrados en la tabla 2 y un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenible calentando a una velocidad de 10°C/min desde 25°C a 220°C, teniendo dicho perfil de DSC un pico en un intervalo desde 181,06°C a 186,16°C:

TABLA 2

$2\theta$	Intensidad (cps)
11,10	3112
12,66	8762
16,92	7812
18,26	18038
19,48	8288
20,80	9775
22,46	4775
24,02	5350
25,42	17138
27,76	4700

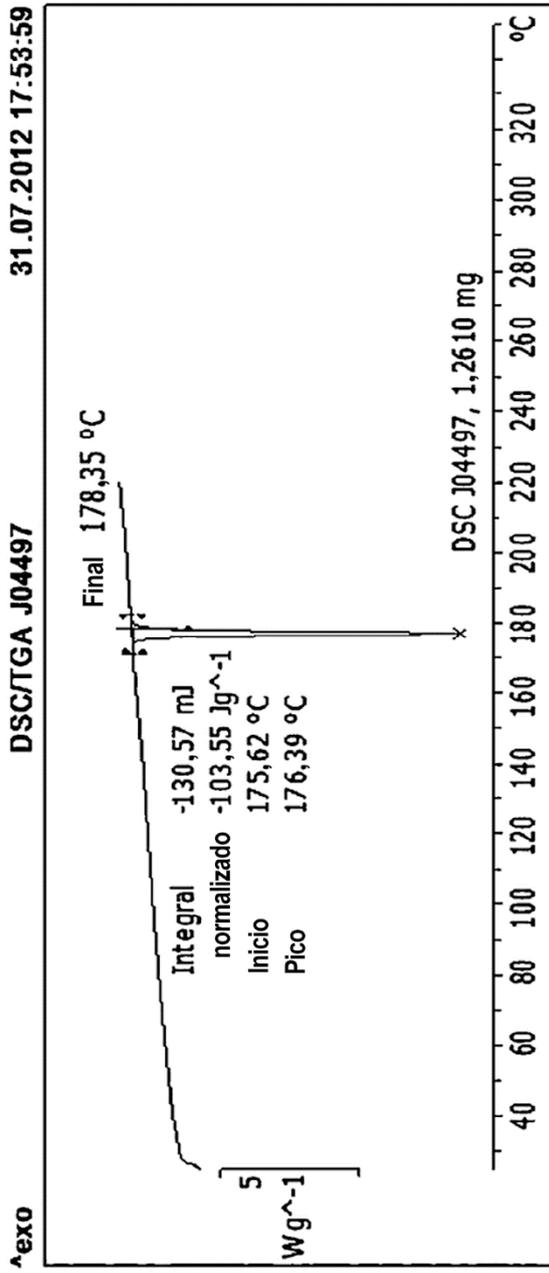
o

en donde el compuesto de fórmula 1 existe en una mezcla de la forma cristalina A y la forma cristalina G.

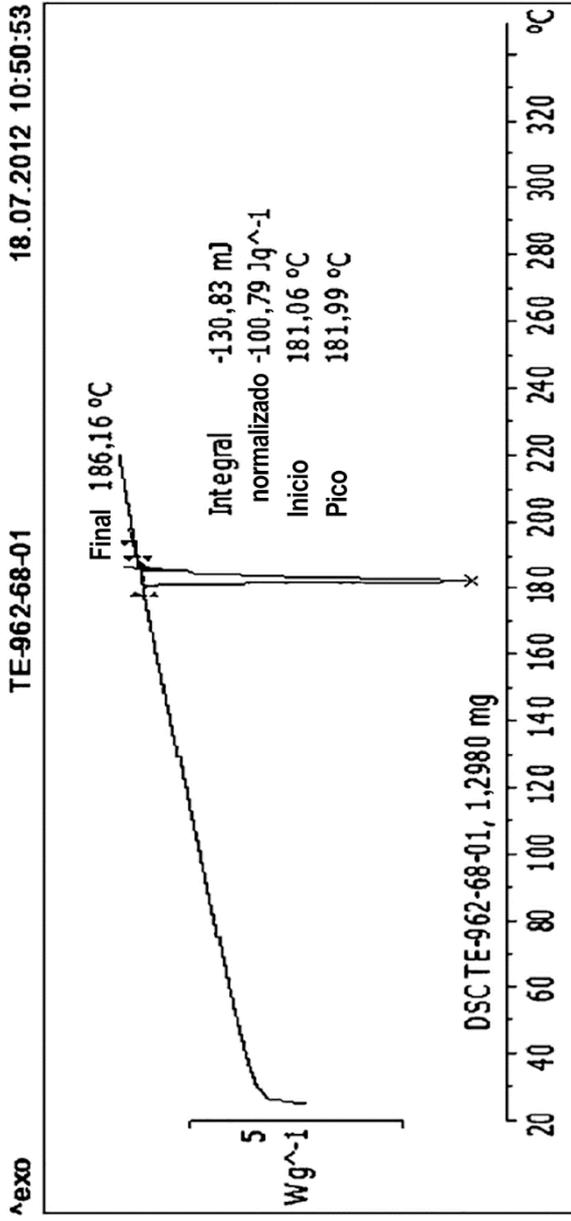
## ES 2 694 050 T3

2. La composición farmacéutica antiinflamatoria según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula 1 tiene un diámetro de partícula de volumen del 90% ( $d_{(0,9)}$ ) de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  medido por difracción laser.
- 5 3. La composición farmacéutica antiinflamatoria según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula 1 comprende al menos el 50% en peso de la forma cristalina A.
- 10 4. La composición farmacéutica antiinflamatoria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, celulosa, lactosa, y combinaciones de las mismas.
- 15 5. La composición farmacéutica antiinflamatoria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el lubricante es talco o ácido esteárico.
- 20 6. La composición farmacéutica antiinflamatoria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica comprende del 0,5 al 20% en peso del compuesto de fórmula 1, del 75 al 99% en peso del diluyente, y del 0,1 al 5% en peso del lubricante.
- 25 7. La composición farmacéutica antiinflamatoria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica comprende el 1% en peso del compuesto de fórmula 1, el 98% en peso del diluyente, y el 1% en peso del lubricante.
8. Una formulación en cápsula que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7

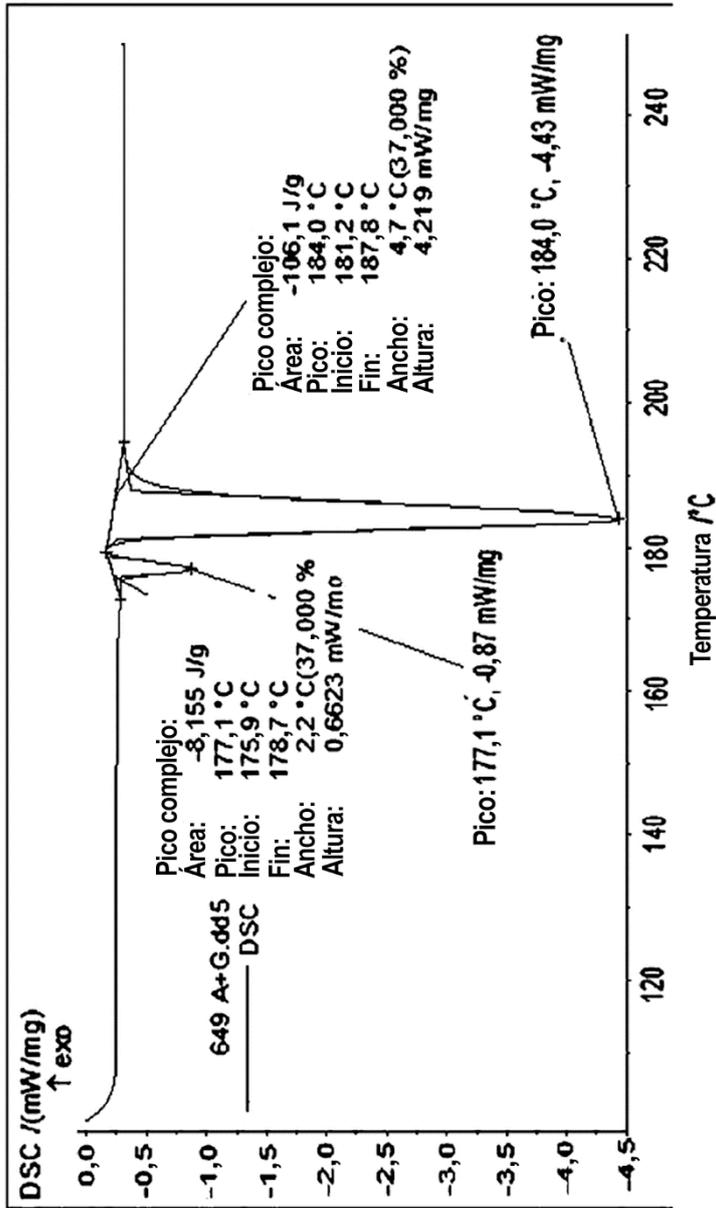
[Fig. 1]



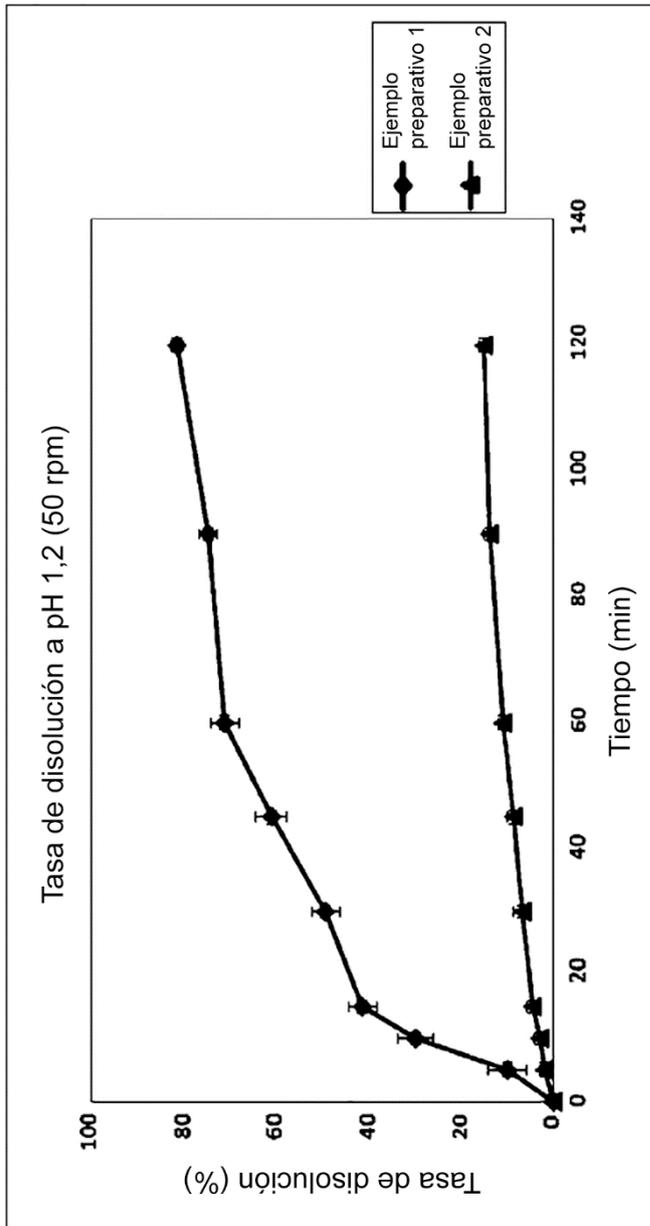
[Fig. 2]



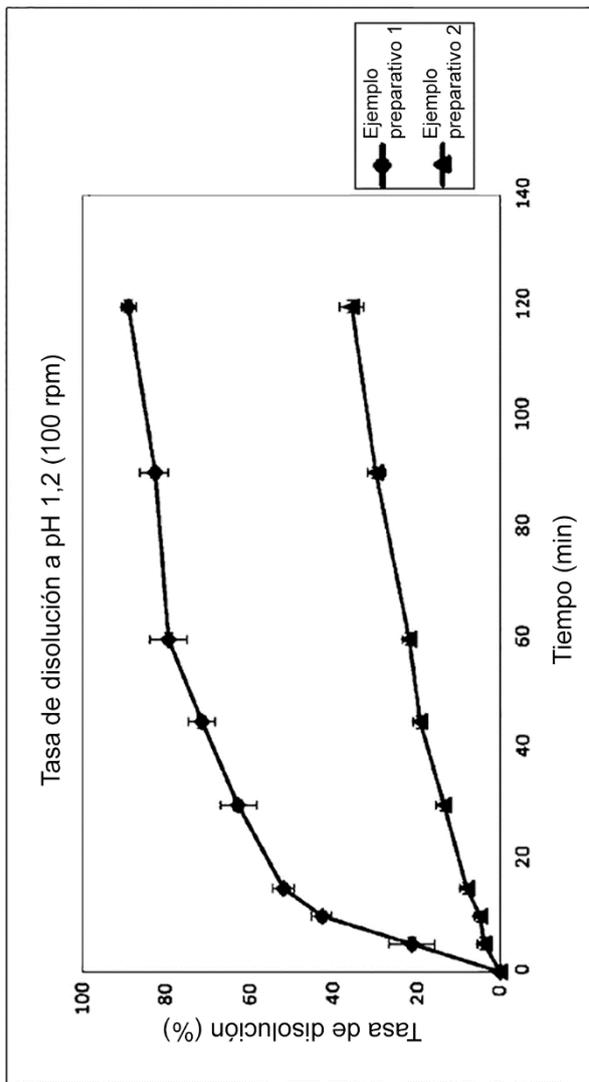
[Fig. 3]



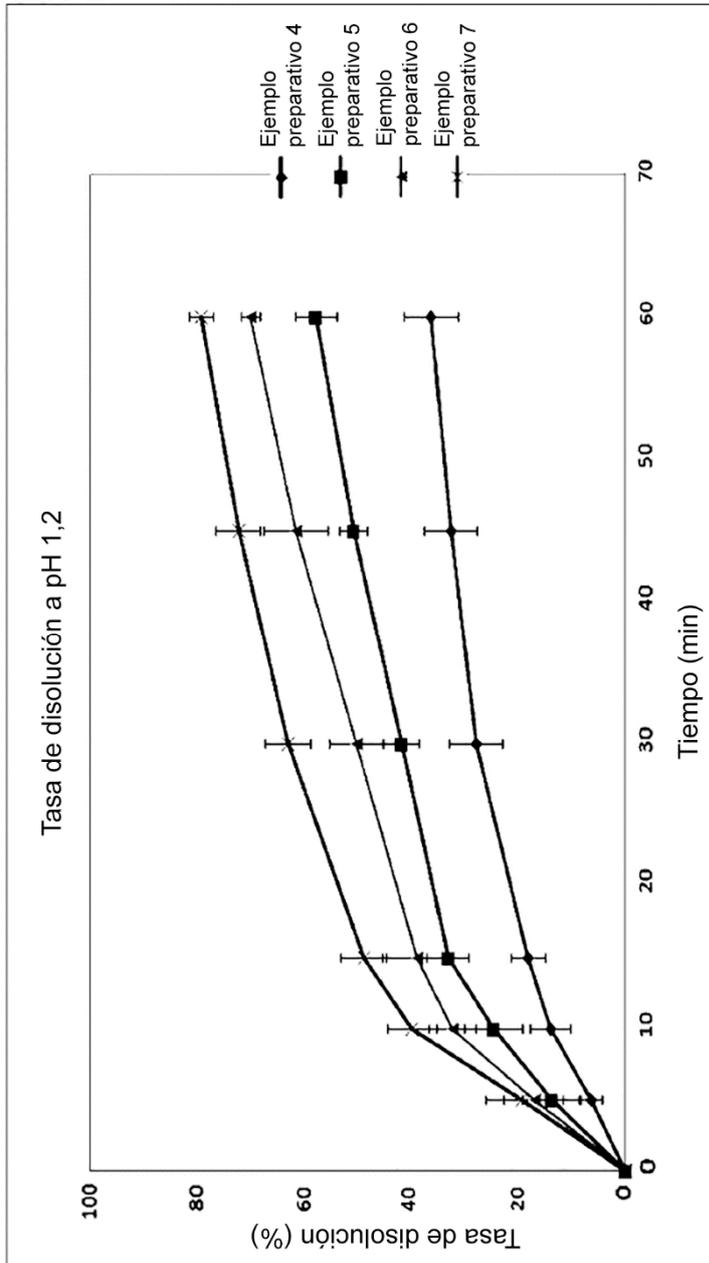
[Fig. 4a]



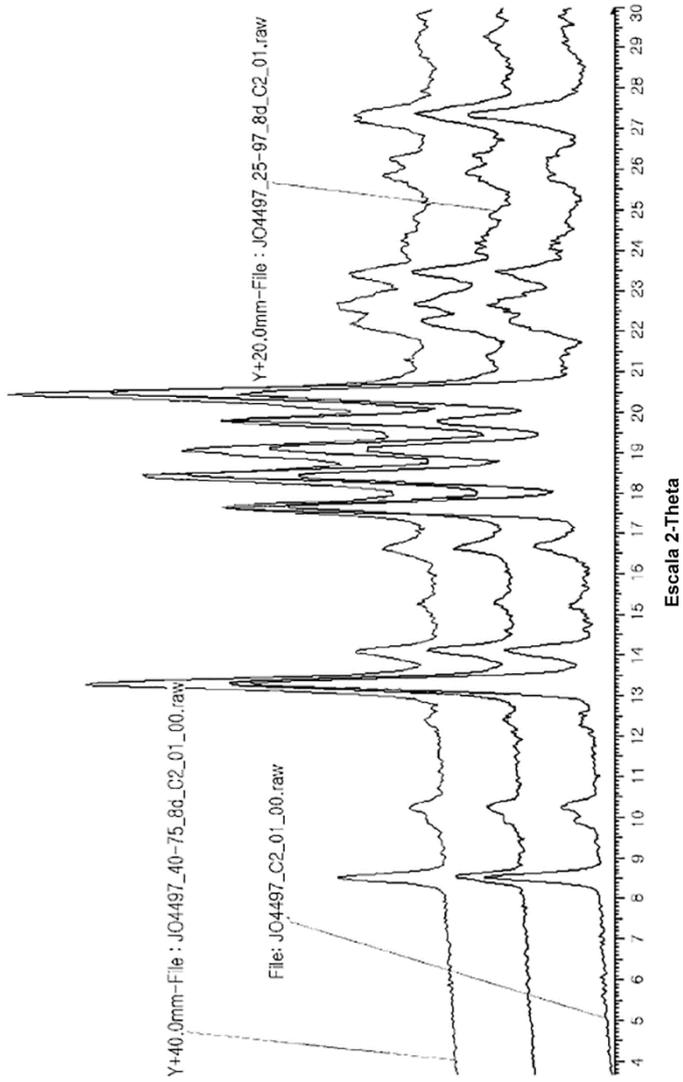
[Fig. 4b]



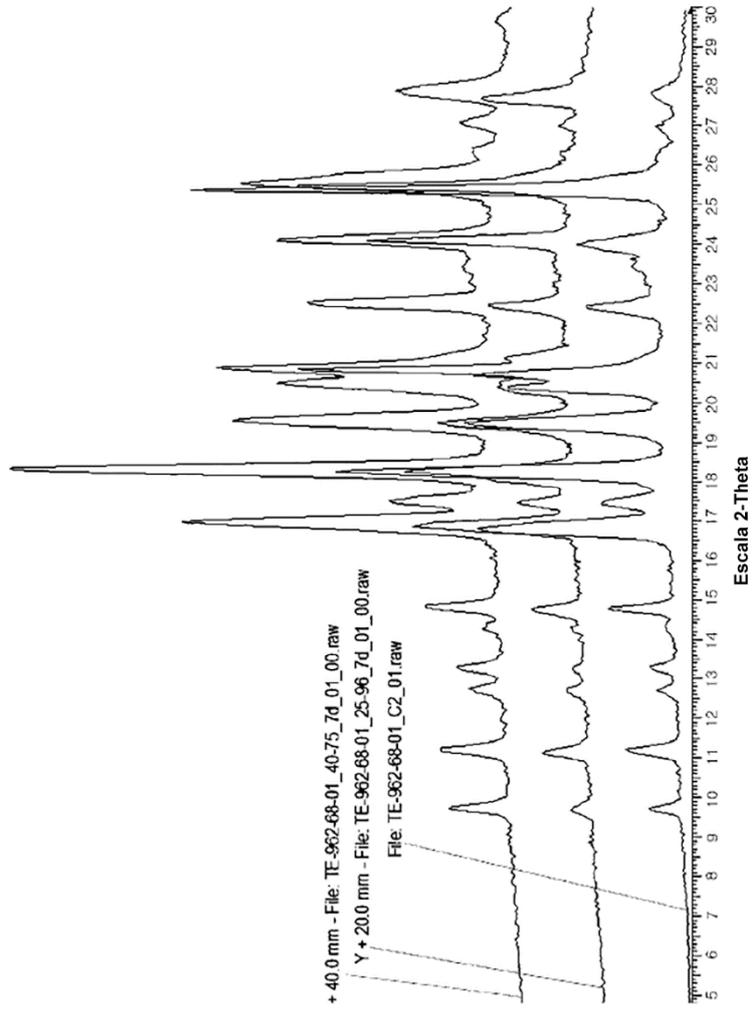
[Fig. 5]



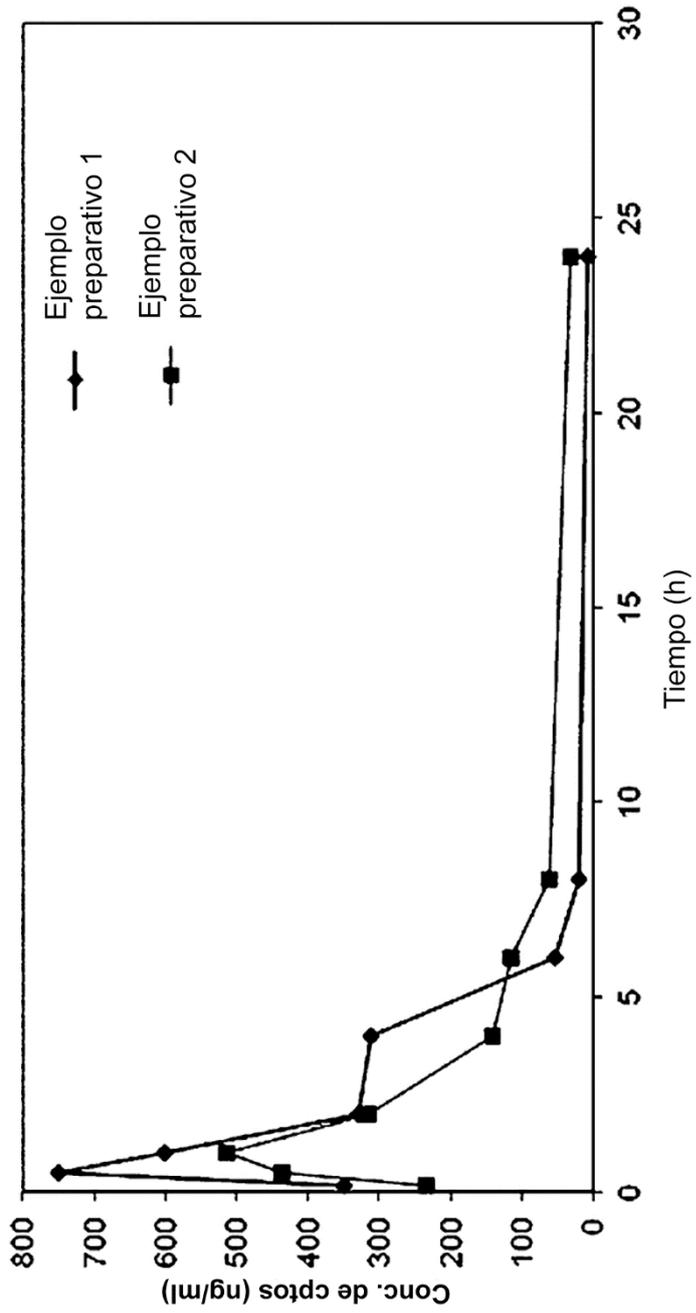
[Fig. 6a]



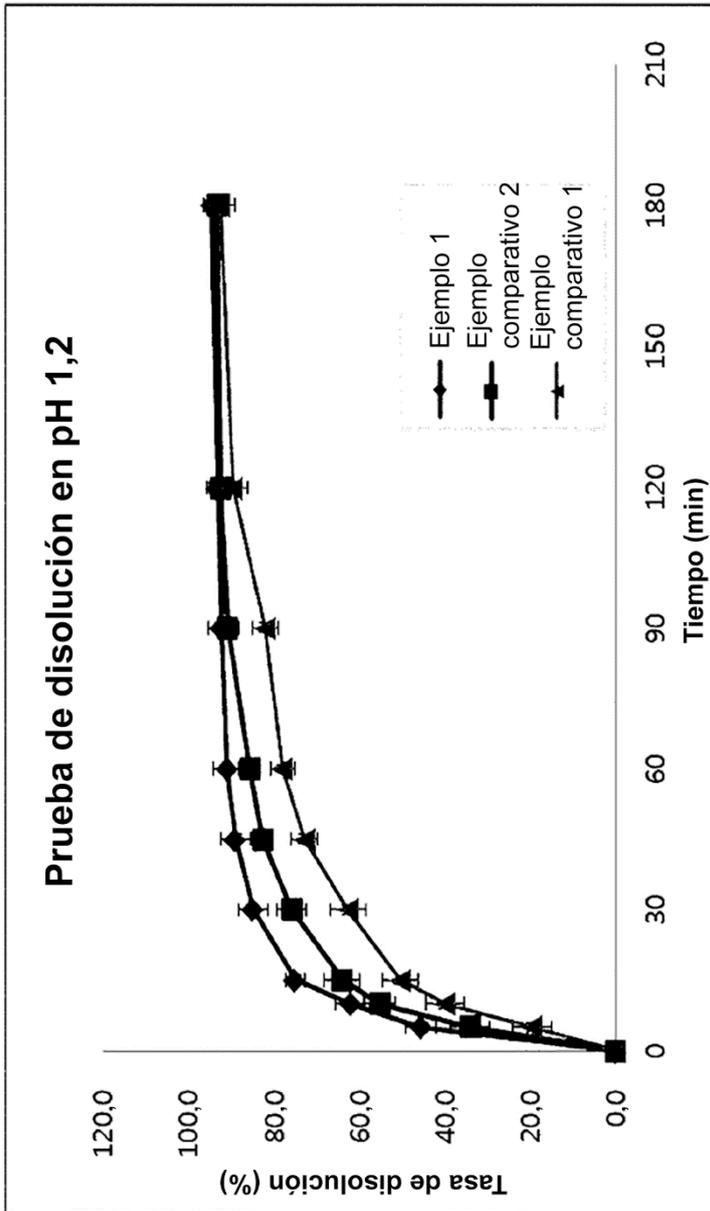
[Fig. 6b]



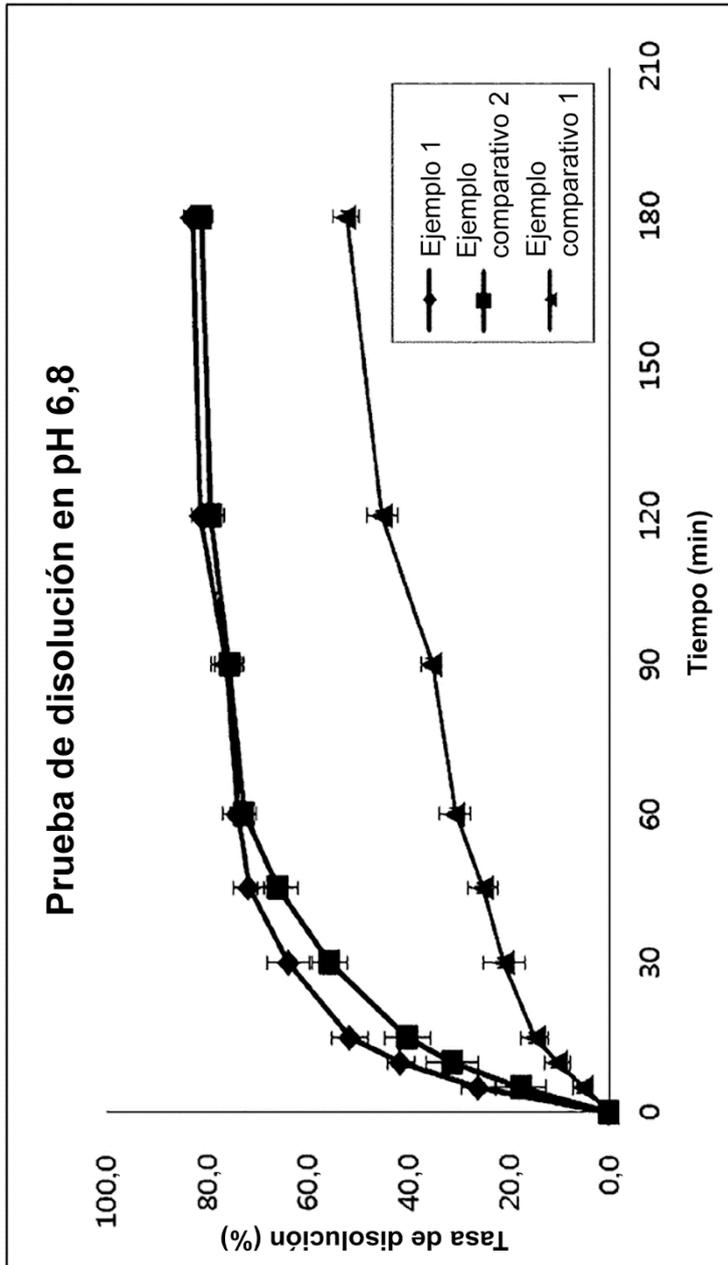
[Fig. 7]



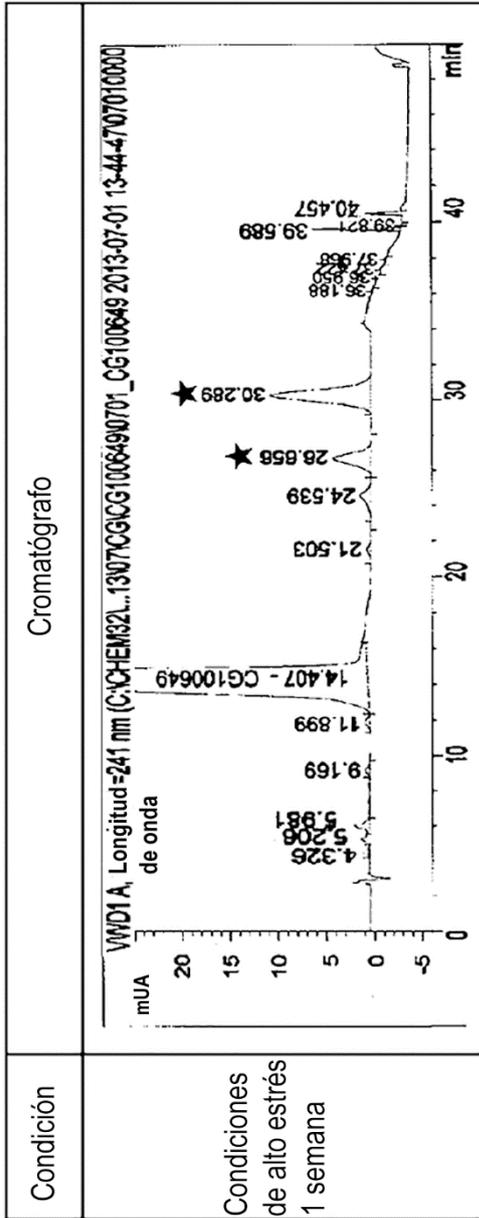
[Fig. 8a]



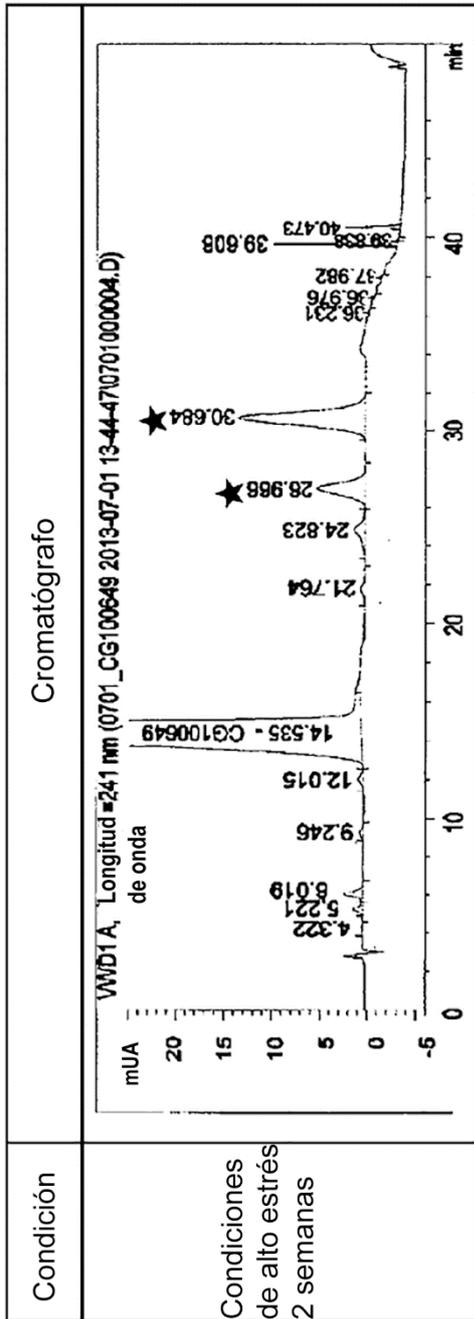
[Fig. 8b]



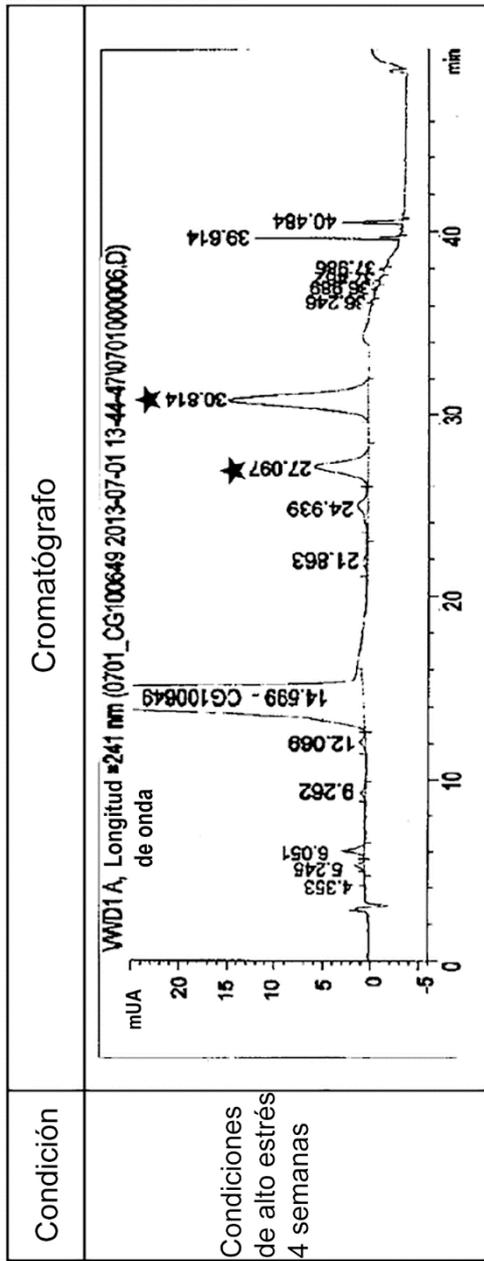
[Fig. 9a]



[Fig. 9b]



[Fig. 9c]



[Fig. 10]

