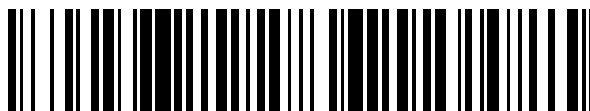


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 666**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2013** **PCT/JP2013/054268**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13125617**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2013** **E 13752248 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 2818165**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que contiene 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil) azetidin-3-ol o una sal del mismo**

30 Prioridad:

22.02.2012 JP 2012035710

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2019

73 Titular/es:

FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
(100.0%)
14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku
Tokyo 104-0031, JP

72 Inventor/es:

INABA, HIROYUKI y
NAGATA, MITSUHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 721 666 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 sólida que contiene 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol o una sal del mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol o una sal del mismo y uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol y isomaltosa

Técnica anterior

El 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol (en adelante denominado "Compuesto A") o una sal del mismo es un compuesto que tiene propiedades neuroprotectoras, que promueven la regeneración nerviosa y efectos de crecimiento neurítico, y útil como agente terapéutico para enfermedades neurológicas centrales y periféricas (Documento de Patente 1).

El compuesto A o una sal del mismo se administra por vía oral. Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación oral que comprenda el Compuesto A o una sal del mismo. La forma de dosificación más preferida en general es un comprimido (Documento No Relacionado con Patentes 1). Sin embargo, el Compuesto A o una sal del mismo tienen propiedades tales como baja capacidad de moldeo por compresión, propensión a un problema durante la formación de comprimidos (adherencia) y estabilidad de conservación insuficiente en condiciones de alta humedad.

En la producción de comprimidos, se requiere un polvo mixto para la formación de comprimidos para tener capacidad de moldeo por compresión. La capacidad de moldeo a baja compresión del polvo mixto para comprimidos reduce la dureza de los comprimidos. En este caso, existe el temor de que se produzca deterioro de los comprimidos en el envasado o el transporte o abrasión o desportillado de los comprimidos en una máquina de recubrimiento en el recubrimiento con película de los comprimidos.

Se ha informado (Documento No Relacionado con Patentes 3) sobre el método, que consiste en mezclar un excipiente altamente moldeable tal como la celulosa cristalina para producir un polvo mixto para comprimidos con una alta capacidad de moldeo por compresión para producir comprimidos con la dureza necesaria (Documento No Relacionado con Patentes 2).

El comprimido o similar, que contiene el Compuesto A o una sal del mismo, lactosa, celulosa cristalina y un diluyente, es conocido (Documento de Patente 2), sin embargo, existe la necesidad de mejoras en la capacidad de disolución y la estabilidad en condiciones de conservación de calor y humectación. El documento EP 2048145 A1 describe productos farmacéuticos orales sólidos tales como comprimidos que comprenden el Compuesto A.

Documentos de la técnica anterior**Documento de patente**

Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2003/035647

Documento de Patente 2: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2004/091605

Documento de no patente

Documento No Relacionado con Patentes 1: Kenji Fukumuro, "Konpuraiansu wo ageru kufuh 2 (Device for Increasing Compliance 2)", CLINICIAN, '91, Núm. 405, pág. 1020, 1991

Documento No Relacionado con Patentes 2: Pharm Tech Japan, 19 (12), pág. 61 (2069)-p- 67 (2075)

Documento No Relacionado con Patentes 3: Hisashi Ichibagase, et al. (Eds.), "Iyakuhin No Kaihatsu (Development of Pharmaceutical Product)", vol. 12, 1ª edición, Hirokawa Shoten Co., vol. 12, 15 de octubre de 1990, pág. 178-185

Compendio de la invención**Problema técnico**

Existe la necesidad de una composición farmacéutica sólida que comprenda el Compuesto A o una sal del mismo, que tenga una capacidad excelente de disolución y moldeo, y más estable durante la conservación a largo plazo.

Solución al problema

Como resultado de estudios intensivos en tales circunstancias, los autores de la presente invención han encontrado una composición farmacéutica sólida que comprende el Compuesto A o una sal del mismo, que tiene una capacidad excelente de disolución y moldeo, y más estable durante la conservación a largo plazo, completando así la presente invención.

Efectos ventajosos de la invención.

La composición farmacéutica sólida que comprende el Compuesto A o una sal del mismo y uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol e isomaltosa de acuerdo con la presente invención tiene una capacidad excelente de disolución y moldeo, y adicionalmente es estable durante la conservación a largo plazo.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención es útil como una composición farmacéutica sólida del Compuesto A o una sal del mismo.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá a continuación en detalle.

Según se utiliza en la presente memoria, % significa porcentaje en masa a menos que se indique lo contrario.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención comprende el Compuesto A o una sal del mismo y uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol e isomaltosa.

El compuesto A o una sal del mismo utilizado en la presente invención se puede producir mediante un método como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Núm. WO 03/035647.

La tasa de contenido del Compuesto A o una sal del mismo contenidos en la composición farmacéutica sólida de la presente invención es de 0,1 a 96%, preferiblemente de 30 a 90%, más preferiblemente de 40 a 90%, o aún más preferiblemente de 45 a 87%.

Los ejemplos de la sal del Compuesto A pueden incluir sales comúnmente conocidas en grupos alcalinos tales como un grupo amino.

Las sales en grupos alcalinos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

Entre las sales anteriores, las sales preferidas incluyen sales farmacológicamente aceptables, y el maleato es más preferible.

El compuesto A o una sal del mismo de la presente invención abarca solvatos, hidratos y cristales en diversas formas del mismo.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención comprende uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol e isomaltosa, y preferiblemente comprende manitol.

El manitol utilizado en la presente invención no está particularmente limitado; sin embargo, sus ejemplos incluyen Parteck M 200 (Merck & Co., Inc.).

La tasa de contenido total de uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol e isomaltosa contenidos en la composición farmacéutica sólida es de 1 a 98%, preferiblemente de 6 a 60%, o más preferiblemente de 6 a 51%.

Preferiblemente, la composición farmacéutica sólida de la presente invención comprende adicionalmente un disgregante.

Los ejemplos del disgregante utilizado en la presente invención incluyen derivados de celulosa tales como carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa con bajo índice de sustitución; derivados de almidón tales como carboximetil almidón sódico y almidón parcialmente pregelatinizado; y derivados de polipirrolidona tales como crospovidona; se prefieren los derivados de celulosa, más preferiblemente carmelosa, carmelosa cálcica y croscarmelosa sódica, o aún más preferiblemente croscarmelosa sódica.

La croscarmelosa sódica no está particularmente limitada; sin embargo, sus ejemplos incluyen Primellose (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co., KG), Ac-Di-Sol (FMC) y Kiccolate (Nichirin Chemical Industries, Ltd.).

5 La tasa de contenido del disgregante contenido en la composición farmacéutica sólida es de 0 a 10%, o preferiblemente de 0 a 5%.

Preferiblemente, la composición farmacéutica sólida de la presente invención comprende adicionalmente un lubricante.

10 Los ejemplos del lubricante utilizado en la presente invención incluyen estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y éster de ácido graso de sacarosa; se prefieren estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio, más preferiblemente estearato de magnesio.

15 La tasa de contenido del lubricante contenido en la composición farmacéutica sólida es de 0,5 a 3%, o preferiblemente de 1 a 2%.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención puede comprender adicionalmente un diluyente.

20 Los ejemplos del diluyente incluyen alcoholes de azúcares tales como eritritol y xilitol; sacáridos tales como sacarosa, azúcar en polvo, lactosa y glucosa; ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter β -ciclodextrina de sodio; celulosas tales como celulosa cristalina y celulosa microcristalina; almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y un almidón parcialmente pregelatinizado; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio y fosfato de calcio dibásico anhidro; y carbonatos tales como carbonato de calcio precipitado. Estos diluyentes se pueden añadir individualmente o
25 combinando dos o más.

La cantidad que se debe añadir del diluyente contenido en la composición farmacéutica sólida no está particularmente limitada, y se puede añadir la cantidad del mismo dependiendo de la forma de dosificación.

30 La forma de la composición farmacéutica sólida de la presente invención es preferiblemente un comprimido, o más preferiblemente un comprimido recubierto con película.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención puede usar aditivos comúnmente utilizados en agentes farmacológicos en el intervalo que no perjudique las ventajas de la presente invención.

35 Los ejemplos de dichos aditivos incluyen un aglutinante, un agente corrector, un agente colorante, un agente saborizante, un agente tensioactivo, un agente fluidificante, un agente de recubrimiento y un plastificante.

40 Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, carmelosa sódica, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), hipromelosa y metilcelulosa.

Los ejemplos del corrector incluyen aspartamo, sacarina, estevia, taumatina y acesulfamo de potasio.

45 Los ejemplos del agente colorante incluyen dióxido de titanio, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, rojo comestible 102, amarillo comestible 4 y amarillo comestible 5.

50 Los ejemplos del agente aromatizante incluyen aceites esenciales tales como aceite de naranja, aceite de limón, aceite de menta y aceite de pino; esencias como esencia de naranja y esencia de menta; sabores tales como sabor a cereza, sabor a vainilla y sabor a fruta; sabores en polvo tales como micronizado de manzana, micronizado de banana, micronizado de melocotón, micronizado de fresa y micronizado de naranja; vainillina; y etilvainillina.

Los ejemplos de tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno.

55 Los ejemplos del agente fluidificante incluyen dióxidos de sílice tales como ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado.

60 Los ejemplos del agente de recubrimiento incluyen hipromelosa, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hipromelosa, acetato succinato de hipromelosa, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico.

Los ejemplos del plastificante incluyen citrato de trietilo, macrogol, triacetina y propilenglicol.

Estos aditivos pueden usarse individualmente o combinando dos o más. Su cantidad combinada no está particularmente limitada, y los aditivos pueden mezclarse adecuadamente de modo que su efecto se ejerza lo suficiente dependiendo del propósito particular para el que está destinado el aditivo.

El método, la dosis y la frecuencia de administración de la composición farmacéutica sólida de la presente invención se pueden seleccionar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente; sin embargo, la composición se puede administrar una vez o en varias porciones divididas en una dosis diaria capaz de ejercer su efecto farmacológico, y se puede administrar típicamente a un adulto una vez o en varias porciones divididas en una dosis diaria de, por ejemplo, 40 a 1.000 mg en términos de Compuesto A.

Los métodos para producir la composición farmacéutica sólida de la presente invención incluyen un método que implica la formación de comprimidos en un producto granulado obtenido por un método de granulación en húmedo o un método de granulación en seco, o un método de formación directa de comprimidos.

Los ejemplos del método de granulación húmeda incluyen granulación en lecho fluidificado, granulación por trituración en húmedo, granulación por extrusión y granulación por agitación.

Los ejemplos del método de granulación en seco incluyen un método de compactación, un método de escorificación y un método de fabricación de briquetas.

Los métodos preferidos para producir la composición farmacéutica sólida de la presente invención incluyen un método de formación directa de comprimidos y un método de granulación en seco.

Los métodos de granulación en seco preferidos incluyen un método de compactación y un método de escorificación; es más preferido un método de compactación. Los ejemplos del método de compactación incluyen un método que implica producir un producto moldeado por compresión utilizando un compactador de rodillos y triturar el producto para proporcionar partículas granuladas. La presión de compresión del rodillo en el compactador de rodillos varía dependiendo del tipo de máquina utilizada; sin embargo, es preferiblemente de 3 a 9 Mpa cuando se usa TF-LABO o TF-MINI (ambos son fabricados por Freund Corporation).

El método para producir la composición farmacéutica sólida de la presente invención mediante un método de granulación en seco es preferiblemente un método que implica (1) añadir una porción de un lubricante al Compuesto A o una sal del mismo y mezclar el producto resultante, (2) realizar la granulación mediante un método de granulación en seco, (3) hacer que el polvo granulado resultante pase a través de un tamiz, (4) añadir el lubricante residual, un disgregante, un diluyente y un excipiente, y mezclar el producto resultante, y (5) comprimir la mezcla.

La utilidad de la composición farmacéutica sólida de la presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

Ejemplo de Ensayo 1

Se utilizaron comprimidos no recubiertos y comprimidos recubiertos con película en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1 como muestras.

La dureza de los comprimidos no recubiertos se midió tres veces utilizando un medidor de dureza de comprimidos (Tablet Hardness Tester 8M, fabricado por Schleuniger).

El ensayo de disolución de los comprimidos recubiertos con película se realizó mediante el ensayo de disolución especificado en la Farmacopea Japonesa (método de la paleta). El número de revoluciones de la paleta se ajustó a 50 rpm. Cada muestra se cargó en 900 ml de solución de ensayo de disolución USP (pH 6,8) y la solución de ensayo resultante después de 15 minutos se recogió para determinar la velocidad de disolución (%) del Compuesto A mediante un método de densidad óptica. La solución de ensayo de disolución de pH 6,8 se preparó disolviendo 272,2 g de dihidrogenofosfato de potasio en agua, añadiendo 179,2 mL de 5 mol/L de hidróxido de sodio a esto, ajustando la solución a 2.000 mL con agua, tomando 300 mL de la misma, y mezclando el producto resultante en 5.700 mL de agua.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1
Maleato del Compuesto A [mg]	111,88	111,86
Manitol [mg]	121,87	0,0

	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1
Lactosa [mg]	0,0	92,82
Celulosa Cristalina [mg]	0,0	30,94
Croscarmelosa Sódica [mg]	12,50	12,50
Estearato de magnesio [mg]	3,75	1,875
Masa de el comprimido sin recubrimiento [mg]	250,0	250,0
Dureza de el comprimido sin recubrimiento [N]	92	91
Tasa de disolución del comprimido recubierto con película [%]	96,8	82,8

El comprimido recubierto con película que utilizó lactosa y celulosa cristalina como diluyentes (Ejemplo Comparativo 1) tuvo una tasa de disolución menor de 85% después de 15 minutos, mientras que el comprimido que utilizó manitol como diluyente (Ejemplo 1) tuvo una tasa de disolución del 85% o más después de 15 minutos, mostrando una excelente disolubilidad.

El comprimido sin recubrimiento del Ejemplo 1 también tenía la dureza necesaria.

El comprimido no recubierto en el que se combinaron el Compuesto A o una sal del mismo y el manitol tenía una dureza comparable a la del comprimido no recubierto en el que se combinaron lactosa y celulosa cristalina, y el comprimido recubierto con película del Ejemplo 1 fue excelente como comprimido que tiene más suficiente disolubilidad

Ejemplo de Ensayo 2

Se utilizaron comprimidos no recubiertos y comprimidos recubiertos con película en los Ejemplos 3 a 6 y los Ejemplos Comparativos 2 a 4 como muestras.

La medición de la dureza de los comprimidos no recubiertos y el ensayo de disolución de los comprimidos recubiertos con película se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo Comparativo 3	Ejemplo Comparativo 4
Maleato de Compuesto A [mg]	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88
Manitol [mg]	126,87	126,87	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Isomaltosa [mg]	0,0	0,0	126,87	0,0	0,0	0,0	0,0
Sorbitol [mg]	0,0	0,0	0,0	126,87	0,0	0,0	0,0
Eritritol [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	126,87	0,0	0,0
Xilitol [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	126,87	0,0
Sacarosa [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	95,15
Celulosa Cristalina [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	31,72
Croscarmelosa Sódica [mg]	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Estearato de magnesio [mg]	3,75	0,0	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Estearil fumarato de sodio [mg]	0,0	3,75	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Masa del comprimido sin recubrimiento [mg]	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0
Dureza de el comprimido sin recubrimiento [N]	111	120	111	123	28	42	55
Tasa de disolución del comprimido recubierto con película [%]	99,8	98,4	89,1	87,9	97,7	97,6	85,8

Los comprimidos no recubiertos que utilizaron manitol, isomaltosa o sorbitol como diluyente (Ejemplos 3 a 6) tenían la dureza necesaria, y los comprimidos recubiertos con película correspondientes tenían excelentes tasas de disolución de 85% o más después de 15 minutos. También para las formulaciones en las que se usó estearil fumarato de sodio como lubricante en el comprimido que utilizó manitol como diluyente (Ejemplo 4), el comprimido no recubierto tenía la dureza necesaria, y el comprimido recubierto con película tenía una disolubilidad excelente.

En contraste, la dureza del comprimido no recubierto que utilizó eritritol, xilitol, así como sacarosa y celulosa cristalina como diluyente (Ejemplos Comparativos 2 a 4) fue extremadamente baja.

Los comprimidos recubiertos con película, en los que se combinaron el Compuesto A o una sal del mismo y manitol, sorbitol o isomaltosa, tenían una excelente capacidad de disolución, y los comprimidos no recubiertos correspondientes eran excelentes como comprimidos no recubiertos con la dureza necesaria.

Ejemplo de Ensayo 3

Las comprimidos recubiertos con película en los Ejemplos 3 y 7 a 13 se utilizaron como muestras.

La cantidad total de sustancias relacionadas contenidas en cada comprimido recubierto con película y la cantidad de una sustancia relacionada concreta (forma D1) se midieron al inicio del ensayo y después del almacenamiento durante 4 semanas y 3 meses en condiciones de 40°C y una relativa Humedad de 75%. La forma D1 es 3-((3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)amino)propan-1,2-diol.

Las sustancias relacionadas se midieron en las siguientes condiciones.

Condiciones de medición

Detector: absorciómetro ultravioleta

Longitud de onda de medición: 230 nm

Columna: Xterra RP18 (fabricada por Waters), 5 µm, 4,6 × 150 mm

Precolumna: Xterra RP18 (fabricada por Waters), 5 µm, 3,9 × 20 mm

Temperatura de la columna: temperatura constante alrededor de 40°C.

Fase móvil A: 0,2 moles/L de tampón de fosfato (pH 3,0): agua: acetonitrilo = 10: 85: 5 (razón en volumen)

Fase móvil B: 0,2 moles/L de tampón de fosfato (pH 3,0): agua: acetonitrilo = 10:40:50 (razón en volumen)

El tampón de fosfato de 0,2 moles/l se preparó mediante el siguiente método.

A 12,25 g de dihidrogenofosfato de potasio, se les añadieron agua para proporcionar una cantidad total de 450 ml. A esta solución, se le añadió una solución de ácido fosfórico, donde se diluyeron 13,7 ml de ácido fosfórico (un reactivo garantizado, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 1.000 ml mediante la adición de agua, para ajustar el pH a 3,0. Alimentación de la fase móvil: el gradiente de concentración se controló variando la razón de mezcla entre las fases móviles A y B de la siguiente manera.

Tiempo desde la Post-inyección (minutos)	Fase móvil A (% vol)	Fase móvil B (% vol)
0~30	100→0	0→100
30~40	0	100
40~50	0→100	100→0
50~55	100	0

Caudal: 1,0 ml/minuto

Los resultados se muestran en la Tabla 3. En la tabla, N.D. significa por debajo del límite de detección.

[Tabla 3]

	Ejemplo 3	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Maleato de Compuesto A [mg]	111,18	111,18	111,18	111,18	111,18	111,18	111,18	111,18
Manitol [mg]	126,87	126,87	126,87	126,87	126,87	126,87	126,87	134,37
Croscarmelosa Sódica [mg]	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carmelosa [mg]	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carmelosa Cálcica [mg]	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hidroxipropilcelulosa de Bajo Índice de Sustitución [mg]	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Carboximetil Almidón Sódico [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0
Crospovidona [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0
Almidón Parcialmente Pregelatinizado [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0
Estearato de Magnesio [mg]	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Masa del comprimido sin recubrimiento [mg]	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0
Cantidad total de Sustancias Relacionadas [%]	Al principio	0,163	0,146	0,117	0,141	0,144	0,136	0,148
	Después de cuatro semanas	0,176	0,166	0,173	0,310	0,540	0,442	0,306
	Después de tres meses	0,302	0,179	0,295	0,693	1,603	1,057	0,655
Cantidad de Sustancia D1 Relacionada [%]	Al principio	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	Después de cuatro semanas	0,017	0,010	0,018	0,036	0,067	0,062	0,035
	Después de tres meses	0,089	0,043	0,083	0,188	0,431	0,300	0,184

En el comprimido recubierto con película que utiliza croscarmelosa sódica, carmelosa o carmelosa cálcica como disgregante (Ejemplo 3, 7 u 8), no se observó un aumento significativo de sustancias relacionadas después del almacenamiento durante 4 semanas en condiciones de 40°C y una humedad relativa de 75%. Además, en los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 3, 7 y 8, no se observó un aumento significativo de las sustancias relacionadas, incluso después del almacenamiento durante 3 meses en condiciones de 40°C y una humedad relativa de 75%.

En contraste, se observó un aumento de aproximadamente 2 a 3 veces de la cantidad total de las sustancias relacionadas y un aumento de aproximadamente 2 a 7 veces de la sustancia relacionada concreta (forma D1) después del almacenamiento durante 4 semanas en condiciones de 40°C y una humedad relativa de 75% en el comprimido recubierto con película que utilizó hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetil almidón de sodio, crospovidona o almidón parcialmente pregelatinizado como disgregante (Ejemplos 9 a 12) y el comprimido recubierto con película que no utilizó ningún disgregante (Ejemplo 13) en comparación con los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 3, 7 y 8. Además, se observó un aumento de aproximadamente 2 a 8 veces de la cantidad total de las sustancias relacionadas y un aumento de aproximadamente 2 a 10 veces de la sustancia relacionada concreta después del almacenamiento durante 3 meses en condiciones de 40°C y una humedad relativa de 75% en los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 9 a 12 y 13 en comparación con los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 3, 7 y 8.

El comprimido recubierto con película que utiliza croscarmelosa sódica, carmelosa o carmelosa cálcica como disgregante (Ejemplo 3, 7 u 8) tenía una estabilidad extremadamente excelente.

Entre otros, el comprimido, en donde se combinaron el Compuesto A o una sal del mismo, manitol y croscarmelosa sódica, carmelosa o carmelosa cálcica, tuvo una excelente capacidad de disolución y fue excelente como comprimido estable durante la conservación a largo plazo.
Ejemplo de Ensayo 4

Se utilizaron comprimidos no recubiertos y comprimidos recubiertos con película en los Ejemplos 14 y 15 como muestras.

La medición de la dureza de los comprimidos no recubiertos y el ensayo de disolución de los comprimidos recubiertos con película se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	Ejemplo14	Ejemplo15
Maleato de Compuesto A [mg]	187,50	223,76
Manitol [mg]	51,25	14,99
Croscarmelosa Sódica [mg]	7,50	7,50
Estearato de Magnesio [mg]	3,75	3,75
Masa del Comprimido sin Recubrimiento [mg]	250,0	250,0
Tasa de Contenido de Maleato del Compuesto A [%]	75,0	89,5
Dureza del Comprimido sin Recubrimiento [N]	90	69
Tasa de Disolución del Comprimido Recubierto con Película [%]	90,9	85,2

Los comprimidos recubiertos con película que contienen en grado sumo el Compuesto A o una sal del mismo (Ejemplos 14 y 15) tuvieron tasas de disolución de 85% o más después de 15 minutos, mostrando una capacidad de disolución sobresaliente.

Los comprimidos no recubiertos de los Ejemplos 14 y 15 también tenían la dureza necesaria.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos. Sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a los mismos.

Se utilizó el maleato del Compuesto A, que se tamizó con un tamiz que tenía una abertura de 500 µm.

A menos que se limite lo contrario, el manitol (Parteck M 200, fabricado por Merck & Co., Inc.) y la croscarmelosa sódica (Primellose, fabricado por DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co., KG) utilizados fueron tamizados con un

tamiz que tenía una abertura. de 850 µm, y el estearato de magnesio (estearato de magnesio, fabricado por Merck & Co., Inc.) utilizado se tamizó con una abertura de 180 µm.

Como agente de recubrimiento se utilizó Opadry 03F44057 (hipromelosa 2910: 71,5%, macrogol 6000: 14,166%, talco: 7,167%, óxido de titanio: 7,067%, sesquióxido de hierro: 0,1%, fabricado por Nippon Colorcon).

Como cera de carnauba se utilizó Polishing Wax-105 (fabricado por Nippon Wax).

Se utilizó TF-LABO (presurización de rodillo: 3 Mpa, fabricada por Freund Corporation) como máquina de granulación en seco; HT-P18A (fabricada por Hata Iron Works Co., Ltd.), como una máquina de formación de comprimidos; y DRC-200 (fabricada por Powrex Corporation), como máquina de recubrimiento de película.

Las formulaciones producidas en los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos fueron cada una un comprimido redondo con un diámetro de aproximadamente 8,5 mm y un espesor de aproximadamente 4,1 a 4,7 mm.

Ejemplo 1

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 4,87 g de manitol y 0,50 g de croscarmelosa sódica, y el resultado se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,1491 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 2

A 452,82 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 2,5296 g de estearato de magnesio, y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto se moldeó por compresión utilizando una máquina de granulación en seco, y se estableció el tamaño del producto sólido moldeado. A 100,00 g del polvo del tamaño obtenido, se les añadieron 112,77 g de manitol y 6,67 g de croscarmelosa sódica, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 2,7776 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 3

A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 60,90 g de manitol y 3,60 g de croscarmelosa sódica, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 4

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 5,07 g de manitol y 0,30 g de croscarmelosa sódica, y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo se le añadieron a través de un tamiz 0,1499 g de estearil fumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma GmbH & Co. KG) con un tamiz con una abertura de 180 µm, y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 5

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 5,07 g de isomaltosa

(galenIQ 720, fabricado por Higuchi Inc.) y 0,30 g de croscarmelosa sódica con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,1505 g de estearato de magnesio, y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 6

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 5,07 g de sorbitol (Parteck SI 150, fabricado por Merck & Co., Inc.) y 0,30 g de croscarmelosa sódica con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,1503 g de estearato de magnesio, y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 7

A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 60,90 g de manitol y 3,60 g de carmelosa (NS-300, fabricados por Gotoku Chemical Company Ltd.) con un tamiz con una abertura de 850 μm , y la mezcla resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio, el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 8

A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 60,90 g de manitol y 3,60 g de carmelosa cálcica (ECG-505, fabricado por Gotoku Chemical Company Ltd.) con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 9

A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 60,90 g de manitol y 3,60 g de hidroxipropilcelulosa de bajo índice de sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) con un tamiz que tiene una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 10

A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 60,90 g de manitol y 3,60 g de carboximetil almidón sódico (Primojel, fabricado por DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co., KG) con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos

redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

5 Ejemplo 11

10 A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 60,90 g de manitol y 3,60 g de crospovidona (Polyplasdone XL-10, fabricada por ISP) con un tamiz con una abertura de 850 µm, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 12

20 A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 60,90 g de manitol y 3,60 g de almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500, fabricado por Nippon Colorcon) con un tamiz con una abertura de 850 µm, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 13

30 A 53,70 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 64,50 g de manitol, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,80 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 14

40 A 398,45 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 1,57 g de estearato de magnesio, y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto se moldeó por compresión utilizando una máquina de granulación en seco, y se estableció el tamaño del producto sólido moldeado. A 120,00 g del polvo de tamaño obtenido, se les añadieron 32,69 g de manitol y 4,78 g de croscarmelosa sódica, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,99 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo 15

55 A 398,45 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 1,57 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto se moldeó por compresión utilizando una máquina de granulación en seco, y se estableció el tamaño del producto sólido moldeado. A 120,00 g del polvo de tamaño obtenido, se les añadieron 8,02 g de manitol y 4,01 g de croscarmelosa sódica, y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 1,67 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo Comparativo 1

A 174.03 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron 0,9726 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto se moldeó por compresión utilizando una máquina de granulación en seco, y se estableció el tamaño del producto sólido moldeado. A 60,0 g del polvo del tamaño obtenido, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 49,51 g de lactosa (FlowLac 90, fabricada por Meggle Japan Co., Ltd.), 16,50 g de celulosa cristalina (Ceolus PH 302, fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation) y 6,67 g de croscarmelosa sódica con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló durante 10 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,6667 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 30 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo Comparativo 2

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 5,07 g de eritritol (eritritol, fabricado por B Food Science Co., Ltd.) y 0,30 g de croscarmelosa sódica con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,1497 g de estearato de magnesio, y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo Comparativo 3

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 5,07 g de xilitol (Xilite, fabricado por Towa Chemical Industry Co., Ltd.) y 0,30 g de croscarmelosa sódica con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,1490 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo Comparativo 4

A 4,48 g del maleato del Compuesto A, se les añadieron respectivamente a través de un tamiz 3,81 g de sacarosa (Frost Sugar, Nissin Sugar Co., Ltd.), 1,27 g de celulosa cristalina (Ceolus PH 302, fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation) y 0,30 g de croscarmelosa sódica con un tamiz con una abertura de 850 μm , y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. A este polvo mixto, se le añadieron 0,1497 g de estearato de magnesio, y el producto resultante se mezcló manualmente durante 5 minutos. Este polvo mixto obtenido se sometió a compresión a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN utilizando un pistilo que tenía una superficie redondeada doble con un diámetro de comprimido de 8,5 mm para obtener comprimidos redondos sin recubrimiento de 250 mg por comprimido. Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con 8 mg de un agente de recubrimiento por comprimido, seguido de la adición de una cantidad mínima de cera de carnauba para obtener comprimidos recubiertos con película.

Aplicabilidad industrial

La composición farmacéutica sólida que comprende el Compuesto A o una sal del mismo y uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol e isomaltosa de acuerdo con la presente invención tiene una capacidad excelente de disolución y moldeo y es estable durante la conservación a largo plazo.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención es útil como una composición farmacéutica sólida de Compuesto A o una sal del mismo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica sólida que contiene 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol o una de sus sales y uno o más seleccionados entre manitol, sorbitol e isomaltosa.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol o una sal del mismo y manitol.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la tasa de contenido de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol o una sal del mismo es de 30% en masa a 90% en masa%.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que contiene adicionalmente un disgregante.
- 15 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el disgregante es un derivado de celulosa, un derivado de almidón o un derivado de polipirrolidona.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el disgregante es un derivado de celulosa.
- 20 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el disgregante es carmelosa, carmelosa cálcica croscarmelosa sódica.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene adicionalmente un lubricante.
- 25 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéutica sólida es un comprimido.
- 30 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el comprimido es un comprimido recubierto con película.