

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 784**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2008 PCT/JP2008/056522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2008 WO08123536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 08739635 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2124903**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende un derivado de benzimidazol-7-carboxilato y un agente regulador del pH**

30 Prioridad:

**28.03.2007 US 908515 P**

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

**20.02.2020**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)  
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi  
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YONEYAMA, SHUJI y  
TANOUE, YUTAKA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 743 784 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 comprende un derivado de benzimidazol-7-carboxilato y un agente regulador del pH

**Campo técnico de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende el compuesto mencionado más adelante (I) y un agente regulador del pH, que es superior tanto en estabilidad como en la propiedad de disolución del compuesto (I). Además, la presente invención se refiere a un método de estabilización del compuesto (I) y un método de mejora de la disolución del compuesto (I).

**Antecedentes de la invención**

- 10 Es importante que los productos farmacéuticos sean eficaces y seguros. Incluso siendo eficaz y seguro un producto farmacéutico inmediatamente después de la producción, si el fármaco se descompone o se desnatura fácilmente durante la distribución, no es eficaz y seguro como producto farmacéutico. Por lo tanto, la estabilidad del fármaco es sumamente importante para los productos farmacéuticos.

- 15 Además, para mantener la eficacia y la seguridad de un producto farmacéutico, no solamente la eficacia y la seguridad del principio activo sino también las propiedades de la preparación farmacéutica, tal como la propiedad de disolución del fármaco en el cuerpo y similares, son sumamente importantes. Por ejemplo, cuando la disolución del fármaco a partir de la preparación farmacéutica es demasiado baja, la concentración en sangre del fármaco no alcanza un nivel eficaz, y no se puede presentar suficientemente la eficacia esperada. Por otro lado, cuando la disolución del fármaco a partir de la preparación farmacéutica es demasiado rápida, la concentración en sangre del fármaco se incrementa rápidamente, y se incrementa el riesgo de los efectos laterales.

- 20 En otras palabras, se requiere un producto farmacéutico para asegurar la estabilidad y la disolución constante del fármaco, además de la eficacia y la seguridad.

- Mientras tanto, se sabe que la propiedad de disolución del fármaco está correlacionada con la solubilidad de un fármaco. Es decir, se sabe que, en general, una solubilidad inferior de un fármaco está asociada con la propiedad de disolución del fármaco más baja.

- 25 Por casualidad, los derivados de benzimidazol que tienen una fuerte actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, y particularmente, una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, (más adelante en la presente memoria es referido como compuesto (I)), (documento WO2005/080384) es un fármaco terapéutico prometedor para la hipertensión y similares. Preparación farmacéutica que comprende derivados de benzimidazol se menciona, por ejemplo, en las solicitudes de patente EP 1 258 254, EP 1 452 176, WO 2006/124713, EP 1 787 647 y US 2006/159747.

- 30 Sin embargo, las propiedades de una preparación farmacéutica necesitan ser ajustadas para estabilizar el compuesto (I) debido a que el compuesto (I) es inestable en el intervalo de pH neutro, al cual generalmente se producen las preparaciones farmacéuticas. No obstante, la solubilidad del compuesto (I) es baja a un intervalo de pH en donde el compuesto (I) es estable.

Por lo tanto, es extremadamente difícil producir simultáneamente la estabilidad y la solubilidad del compuesto (I), y se desea el logro simultáneo de las mismas.

**Descripción de la invención**

- 40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica sólida superior tanto en estabilidad como la propiedad de disolución del compuesto (I).

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de estabilización del compuesto (I), y además, un método de mejora de su disolución.

- 45 Los presentes inventores han conducido intensos estudios en un intento de alcanzar simultáneamente la estabilidad del compuesto (I) en una preparación y su propiedad de disolución a partir de la preparación y encontraron que los objetivos se pueden conseguir inesperadamente mediante la presencia conjunta de un agente regulador del pH particular y el compuesto (I), y además, ajustando, con un agente regulador del pH particular, el intervalo de pH de una preparación sólida del mismo a un intervalo de pH en el que la solubilidad del compuesto (I) llega a ser baja, lo cual dio como resultado la conclusión de la presente invención.

- 50 Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Una composición farmacéutica sólida que comprende una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, y un agente

regulador del pH que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio.

5 (2) La composición farmacéutica del anteriormente mencionado (1), en donde la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo es sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (más adelante en la presente memoria a veces es referido como compuesto A).

10 (3) Un método de estabilización de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en una composición farmacéutica sólida, que comprende añadir un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, a la composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

20 (4) Un método de mejora de la disolución de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo a partir de una composición farmacéutica sólida, que comprende añadir un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, a la composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

25 (7) El uso de un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, para estabilizar una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en una composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

30 (8) El uso de un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, para mejorar la propiedad de disolución de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo a partir de una composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención es superior en estabilidad del compuesto (I) contenido en la misma, así como la propiedad de disolución del compuesto.

40 Según el método de estabilización del compuesto (I) de la presente invención, además, el compuesto (I) en una composición farmacéutica sólida está significativamente estabilizado. Además, según el método de mejora de la disolución del compuesto (I), se puede mejorar significativamente la propiedad de disolución del compuesto (I) a partir de una composición farmacéutica sólida.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la propiedad de disolución del fármaco de los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1.

45 La Figura 2 muestra la propiedad de disolución del fármaco de los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3.

La Figura 3 muestra la propiedad de disolución del fármaco de los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 5 y el Ejemplo comparativo 4.

### Descripción detallada de la invención

50 Como una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, se puede mencionar una sal farmacéuticamente aceptable y, por ejemplo, se pueden mencionar una sal con una base inorgánica, una sal del mismo con una base orgánica y similares. Ejemplos preferibles de la sal con una base inorgánica incluyen sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de aluminio, sal de amonio y similares. Ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Es preferible una sal de metal alcalino de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-

benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo. Particularmente, es preferible sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

5 Como una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, es particularmente preferible sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

La sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo puede ser hidrato o no hidrato.

10 El agente regulador del pH a usar en la presente invención es un agente regulador del pH que muestra pH de 2 a 5, preferiblemente aproximadamente 3 a aproximadamente 5, más preferiblemente aproximadamente 3 a aproximadamente 4.

En la presente memoria, el pH del agente regulador del pH se mide bajo las siguientes condiciones. Para ser precisos, es un pH de una solución o suspensión obtenida disolviendo o suspendiendo un agente regulador del pH en agua a una concentración de 1 % p/v a 25 °C.

15 El agente regulador del pH a usar en la presente invención es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio.

20 La composición farmacéutica sólida de la presente invención contiene un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, a una proporción de 0,01 a 20 % en peso, preferiblemente 0,05 a 10 % en peso, más preferiblemente 0,1 a 5 % en peso. Además, el principio activo, es decir, la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, está contenida en la composición farmacéutica sólida a una proporción de 0,1 a 60 % en peso, preferiblemente 1 a 40 % en peso, más preferiblemente 10 a 30 % en peso.

25 La composición farmacéutica sólida de la presente invención se puede usar en la forma de un medicamento sólido adecuado para la administración oral, tal como comprimido, gránulo, gránulo fino, cápsula, píldora y similares.

30 La preparación sólida se puede producir según un método conocido por sí mismo (por ejemplo, el método descrito en "The General Rules for Preparations, The Japanese Pharmacopoeia" 14ª Edición). Por ejemplo, cuando hay que preparar comprimidos, se combinan el compuesto (I), es decir, una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, almidón de maíz, azúcar, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, sorbitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio, etc.), un desintegrante (por ejemplo, aminoácido, almidón, almidón de maíz, carbonato de calcio, carmelosa sódica, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, carboximetil almidón de sodio, etc.) y similares; se añade un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, almidón, goma arábiga, tragacanto, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, pululano, glicerol, etc.) para dar gránulos; un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco de purificación, etc.) y similares se añaden a los mismos; y la mezcla se comprime para dar comprimidos. Además, los gránulos y los gránulos finos se producen mediante granulación de la misma manera que para comprimidos, o se producen mediante Nonpareil de revestimiento (nombre comercial, gránulos esféricos que contienen sacarosa al 75 % (p/p) y almidón de maíz al 25 % (p/p)), mientras se rocía agua o una solución de un aglutinante tal como sacarosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares (concentración: aproximadamente 0,5 a 70 % (p/v)), un polvo secante que contiene el compuesto (I), un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, y un aditivo (por ejemplo, sacarosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc.). Las cápsulas se producen rellorando cápsulas hechas de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y similares con los gránulos anteriormente mencionados o gránulos finos, o rellorando cápsulas hechas de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y similares con el principio activo junto con un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, azúcar, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, etc.).

55 La preparación sólida se puede revestir con un agente de revestimiento para enmascaramiento del sabor, liberación entérica o sostenida y similares. Ejemplos del agente de revestimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, pluronic F68, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (copolímero ácido metacrílico-ácido acrílico, fabricado por Rohm, Alemania) y similares, y cuando sea necesario, también se puede usar un agente de protección a la luz tal como óxido de titanio, óxido de hierro rojo y similares.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención se puede usar de manera segura como un agente farmacéutico para mamíferos (por ejemplo, ser humano, perro, conejo, rata, ratón, etc.).

Aunque la dosis del compuesto (I) a pacientes se determina en consideración con la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de aclaramiento, combinación de fármacos y similares, así como la gravedad de la enfermedad para la cual los pacientes se someten a tratamientos, la dosis diaria es de aproximadamente 0,05 a 500 mg, preferiblemente 0,1 a 100 mg.

## 5 Ejemplos

Aunque los siguientes Ejemplos explican la presente invención en detalle, no se interpretan como limitantes de la presente invención.

En los Ejemplos y Ejemplos comparativos, como lactosa, manitol, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polivinilpirrolidona, sacarosa purificada, almidón de maíz y estearato de magnesio, se usaron productos compatibles con la "Japanese Pharmacopoeia" 14ª Edición, y como croscarmelosa sódica, gránulo esférico de sacarosa-almidón y silicato de calcio, se usaron productos compatibles de "Japanese Pharmaceutical Excipients" 2003.

### Ejemplo 1

Se mezclaron uniformemente el Compuesto A (1.200 g) y manitol (2.673 g) en un granulador de lecho fluido (FD-5S, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (151,2 g), ácido fumárico (56,00 g) e hidróxido de sodio (19,32 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pulverizaron usando un triturador powermill (P-3, Showa Chemical Machinery) y una rejilla de punzonado de 1,5 mm de diámetro. A los gránulos molidos obtenidos (3.660 g) se añadieron croscarmelosa sódica (345,0 g), celulosa microcristalina (450,0 g) y estearato de magnesio (45,00 g), y se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-15, Showa Chemical Machinery). La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Aquarius, Kikusui Seisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 6,5 kN/punzón, peso por comprimido: 360 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

25 Composición de la preparación (por 360 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	191,26 mg
hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
ácido fumárico	4 mg
hidróxido de sodio	1,38 mg
croscarmelosa sódica	27,6 mg
celulosa microcristalina	36 mg
estearato de magnesio	3,6 mg
Total	360 mg

### Ejemplo 2

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (42,68 g), lactosa (217,32 g), celulosa microcristalina (32 g) y fumarato monosódico (10 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y fumarato monosódico (10 g) y se secó en el granulador de lecho fluido para dar gránulos.

30 Composición de los gránulos (por 162 mg)

compuesto A	21,34 mg
lactosa	108,66 mg
celulosa microcristalina	16
hidroxipropilcelulosa	6 mg
fumarato monosódico	10 mg
Total	162 mg

### Ejemplo 3

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (42,68 g), lactosa (217,32 g), celulosa microcristalina (32 g) y fumarato monosódico (10 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y fumarato monosódico (10 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0

## ES 2 743 784 T3

5 mm) para dar gránulos colados. Los gránulos colados obtenidos (16,2 g) se añadieron a hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (0,8 g), y la mezcla se mezcló en una botella de vidrio. La mezcla obtenida se formó en comprimido en un Autograph (fabricado por Shimadzu Corporation, AG-5000B) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 398,3 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 398,3 mg)

compuesto A	50 mg
lactosa	254,6 mg
celulosa microcristalina	37,5 mg
hidroxipropilcelulosa	14,1 mg
fumarato monosódico	23,4 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	18,7 mg
Total	398,3 mg

### Ejemplo 4

10 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (71,13 g), almidón de maíz (18 g), sacarosa purificada (68,87 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (40 g) y fumarato monosódico (28,33 g) para dar un polvo secante para una capa que contenía fármaco. Los gránulos esféricos de sacarosa-almidón (100 g) se alimentaron en un granulador de tambor centrífugo (CF-mini, Freund Corporation), y el polvo secante para una capa que contenía fármaco se espolvoreó mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (2 g) y fumarato monosódico (5 g) para  
 15 dar gránulos esféricos. Los gránulos esféricos obtenidos se secaron bajo presión reducida a 40 °C durante 16 h, y se pasaron a través de coladores para dar gránulos de 710 a 1.180 µm.

Composición de la preparación (por 100 mg)

gránulo esférico de sacarosa-almidón	30 mg
compuesto A	21,34 mg
almidón de maíz	5,4 mg
sacarosa purificada	20,66 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	12 mg
hidroxipropilcelulosa	0,6 mg
fumarato monosódico	10 mg
Total	100 mg

### Ejemplo 5

20 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (42,68 g), manitol (217,32 g), celulosa microcristalina (32 g) y fumarato monosódico (10 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y fumarato monosódico (10 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. Los gránulos colados obtenidos (16,2 g) se añadieron a hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (0,8 g), y la mezcla se mezcló en una botella de vidrio. La mezcla obtenida se formó en comprimido en un Autograph (fabricado por Shimadzu Corporation, AG-5000B) usando un punzón de 6 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 3 kN/punzón, peso por comprimido: 170 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía  
 25 la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 170 mg)

compuesto A	21,34 mg
manitol	108,66 mg
celulosa microcristalina	16 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
fumarato monosódico	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	8 mg
Total	170 mg

Ejemplo 7

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g), manitol (155,64 g), celulosa microcristalina (30 g) y fumarato monosódico (20 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (250 g) se añadieron croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,5 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 318 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 318 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	155,64 mg
celulosa microcristalina	30 mg
fumarato monosódico	20 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3
Total	318 mg

Ejemplo 8

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g), manitol (155,64 g) y celulosa microcristalina (30 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g) y fumarato monosódico (20 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (250 g) se añadieron croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,5 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 318 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 318 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	155,64 mg
celulosa microcristalina	30 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
fumarato monosódico	20 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3 mg
Total	318 mg

Ejemplo 9

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g), manitol (166,64 g), celulosa microcristalina (30 g) y fumarato monosódico (15 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g) y fumarato monosódico (5 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (155,5 g) se añadieron celulosa microcristalina (18,3 g), croscarmelosa sódica (9,15 g) y estearato de magnesio (1,65 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 369,2 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

## ES 2 743 784 T3

Composición de la preparación (por 369,2 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	166,64 mg
celulosa microcristalina	66,6 mg
fumarato monosódico	15 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
fumarato monosódico	5 mg
croscarmelosa sódica	18,3 mg
estearato de magnesio	3,3 mg
Total	369,2 mg

Ejemplo 10

- 5 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g), manitol (166,64 g), celulosa microcristalina (30 g) y fumarato monosódico (15 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g) y fumarato monosódico (5 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (155,5 g) se añadieron silicato de calcio (18,3 g), croscarmelosa sódica (9,15 g) y estearato de magnesio (1,65 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla
- 10 obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 369,2 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 369,2 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	166,64 mg
celulosa microcristalina	30 mg
fumarato monosódico	15 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
fumarato monosódico	5 mg
silicato de calcio	36,6 mg
croscarmelosa sódica	18,3 mg
estearato de magnesio	3,3 mg
Total	369,2 mg

Ejemplo 11

- 15 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g), manitol (161,64 g) y celulosa microcristalina (30 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de polivinilpirrolidona (18 g) y fumarato monosódico (5 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados.
- 20 A los gránulos colados obtenidos (250 g) se añadieron croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,5 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 318 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

- 25 Composición de la preparación (por 318 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	161,64 mg
celulosa microcristalina	30 mg
fumarato monosódico	5 mg
polivinilpirrolidona	18 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3 mg
Total	318 mg

## Ejemplo 12

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g) y manitol (199,99 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g), ácido fumárico (4,2 g) e hidróxido de sodio (1,45 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (250 g) se añadieron celulosa microcristalina (25 g), croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,9 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 348,5 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 348,5 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	199,99 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
ácido fumárico	4,2 mg
hidróxido de sodio	1,45 mg
celulosa microcristalina	30 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3,5 mg
Total	348,5 mg

## Ejemplo 13

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g) y manitol (199,99 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g), ácido fumárico (4,2 g) e hidróxido de sodio (2,04 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (250,3 g) se añadieron celulosa microcristalina (25 g), croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,9 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 349,1 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 349,1 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	199,99 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
ácido fumárico	4,2 mg
hidróxido de sodio	2,04 mg
celulosa microcristalina	30 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3,5 mg
Total	349,1 mg

## Ejemplo 14

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (85,36 g) y manitol (199,99 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g), ácido fumárico (4,2 g) e hidróxido de sodio (2,55 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (250,9 g) se añadieron celulosa microcristalina (25 g), croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,9 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 349,6 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

## ES 2 743 784 T3

Composición de la preparación (por 349,6 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	199,99 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
ácido fumárico	4,2 mg
hidróxido de sodio	2,55 mg
celulosa microcristalina	30 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3,5 mg
Total	349,6 mg

Ejemplo 15

5 Se mezcló uniformemente manitol (190,99 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y se roció sobre el mismo una solución acuosa de ácido fumárico (4,2 g) e hidróxido de sodio (1,45 g). El compuesto A (85,36 g) se añadió al mismo, y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de polivinilpirrolidona (18 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (250 g) se añadieron celulosa microcristalina (25 g), croscarmelosa sódica (12,5 g) y estearato de magnesio (2,9 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 348,5 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 348,5 mg)

manitol	190,99 mg
ácido fumárico	4,2 mg
hidróxido de sodio	1,45 mg
compuesto A	85,36 mg
polivinilpirrolidona	18 mg
celulosa microcristalina	30 mg
croscarmelosa sódica	15 mg
estearato de magnesio	3,5 mg
Total	348,5 mg

Ejemplo 16

15 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (106,7 g) y manitol (242,4 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (13,5 g), ácido fumárico (2,5 g) e hidróxido de sodio (0,863 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (183 g) se añadieron celulosa microcristalina (22,5 g), croscarmelosa sódica (17,25 g) y estearato de magnesio (2,25 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 6,0 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 2,5 kN/punzón, peso por comprimido: 90,0 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

25 Composición de la preparación (por 90,0 mg)

compuesto A	21,34 mg
manitol	48,4875 mg
hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
ácido fumárico	0,5 mg
hidróxido de sodio	0,1725 mg
celulosa microcristalina	9 mg
croscarmelosa sódica	6,9 mg
estearato de magnesio	0,9 mg
Total	90,0 mg

## Ejemplo 17

Se mezcló uniformemente manitol (349,1 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (13,5 g), ácido fumárico (2,5 g) e hidróxido de sodio (0,863 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (91,5 g) y los gránulos colados (91,5 g) del Ejemplo 16 se añadieron celulosa microcristalina (22,5 g), croscarmelosa sódica (17,25 g) y estearato de magnesio (2,25 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Correct 19K, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 6,0 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 2,5 kN/punzón, peso por comprimido: 90,0 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 90,0 mg)

compuesto A	10,67 mg
manitol	59,1575 mg
hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
ácido fumárico	0,5 mg
hidróxido de sodio	0,1725 mg
celulosa microcristalina	9 mg
croscarmelosa sódica	6,9 mg
estearato de magnesio	0,9 mg
Total	90,0 mg

## Ejemplo 18

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (5.999 g) y manitol (13.360 g) en un granulador de lecho fluido (FD-S2, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (756,0 g), ácido fumárico (280,0 g) e hidróxido de sodio (96,60 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pulverizaron usando un triturador powermill (P-3, Showa Chemical Machinery) y una rejilla de punzonado de 1,5 mm de diámetro. A los gránulos molidos obtenidos (36.980 g) se añadieron croscarmelosa sódica (3.478 g), celulosa microcristalina (4.536 g) y estearato de magnesio (453,6 g), y se mezclaron en un mezclador de tambor (tipo TM20-0-0, Suehiro Kakouki). La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Aquarius 36 K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 6,8 kN/punzón, peso por comprimido: 360 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 360 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	191,26 mg
hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
ácido fumárico	4 mg
hidróxido de sodio	1,38 mg
croscarmelosa sódica	27,6 mg
celulosa microcristalina	36 mg
estearato de magnesio	3,6 mg
Total	360 mg

## Ejemplo comparativo 1

Se mezclaron uniformemente el compuesto A (71,1 g) y manitol (163,9 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9,0 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. A los gránulos colados obtenidos (230,0 g) se añadieron croscarmelosa sódica (17,6 g), celulosa microcristalina (23,0 g) y estearato de magnesio (2,3 g), y se mezclaron en una bolsa de plástico. La mezcla obtenida se formó en comprimido mediante una máquina de formación de comprimido giratoria (Mini Rotatory tableting machine, Kikusi Sisakusho, Ltd.) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 6,5 kN/punzón, peso por comprimido: 360 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo

presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 360 mg)

compuesto A	85,36 mg
manitol	196,64 mg
hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
croscarmelosa sódica	27,6 mg
celulosa microcristalina	36 mg
estearato de magnesio	3,6 mg
Total	360 mg

Ejemplo comparativo 2

- 5 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (42,68 g), lactosa (217,32 g) y celulosa microcristalina (32 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y se secó en el granulador de lecho fluido para dar gránulos.

Composición de los gránulos (por 152 mg)

compuesto A	21,34 mg
lactosa	108,66 mg
celulosa microcristalina	16 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
Total	152 mg

Ejemplo comparativo 3

- 10 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (42,68 g), lactosa (217,32 g) y celulosa microcristalina (32 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. Los gránulos colados obtenidos (15,2 g) se añadieron a hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (0,8 g), y la mezcla se mezcló en una botella de vidrio. La mezcla obtenida se formó en comprimido en un Autograph (fabricado por Shimadzu Corporation, AG-5000B) usando un punzón de 9,5 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 7,5 kN/punzón, peso por comprimido: 374,9 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

Composición de la preparación (por 374,9 mg)

compuesto A	50 mg
lactosa	254,6 mg
celulosa microcristalina	37,5 mg
hidroxipropilcelulosa	14,1 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	18,7 mg
Total	374,9 mg

Ejemplo comparativo 4

- 20 Se mezclaron uniformemente el compuesto A (42,68 g), manitol (217,32 g) y celulosa microcristalina (32 g) en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y la mezcla se granuló mientras se rociaba una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de coladores de malla 16 (abertura 1,0 mm) para dar gránulos colados. Los gránulos colados obtenidos (15,2 g) se añadieron a hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (0,8 g), y la mezcla se mezcló en una botella de vidrio. La mezcla obtenida se formó en comprimido en un Autograph (fabricado por Shimadzu Corporation, AG-5000B) usando un punzón de 6 mm de diámetro (presión de formación de comprimido: 3 kN/punzón, peso por comprimido: 160 mg) para dar un comprimido sencillo que tenía la siguiente composición. A continuación, el comprimido sencillo se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas.

## Composición de la preparación (por 160 mg)

compuesto A	21,34 mg
manitol	108,66 mg
celulosa microcristalina	16 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	8 mg
Total	160 mg

## Ejemplo experimental 1

5 La propiedad de disolución del fármaco de los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se evaluaron mediante un ensayo de disolución (tampón fosfato que contenía 2,0 % p/p de dodecil sulfato de sodio (pH 6,8), 900 ml, Método de Paleta, 50 rpm, 37 °C). El ensayo de disolución se realizó según el Método de Ensayo de Disolución 2 de la "Japanese Pharmacopoeia" 14ª Edición (Método de Paleta). La tasa de disolución se midió aplicando una solución de ensayo a un aparato de medida de UV (Agilent8453, Agilent) en cada momento, cuantificando el compuesto A y el principal producto de descomposición usando el Análisis Multicomponente del aparato, y calculando la tasa de disolución a partir de su cantidad total. Los resultados se muestran en la Figura 1, en donde -●- muestra los resultados del comprimido sencillo seco del Ejemplo 1 y -○- muestra los resultados del comprimido sencillo seco del Ejemplo comparativo 1.

10 Tal como se muestra en la Figura 1, se demostró que la adición de un agente regulador del pH mejora la propiedad de disolución.

## Ejemplo experimental 2

15 Los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se colocaron en una botella de vidrio con un desecante, respectivamente, y se almacenaron a 40 °C durante un mes. Se midió un incremento en la cantidad del producto descompuesto mediante el siguiente método.

20 El compuesto A se disolvió en un extracto a aproximadamente 1 µg/ml, y la solución se filtró usando un filtro no acuoso (0,45 µm) y se cuantificó mediante cromatografía en columna líquida de alta resolución (HPLC) bajo las siguientes condiciones.

## Condiciones de la HPLC

25 detector: fotómetro de absorción ultravioleta  
longitud de onda de medición: 240 nm  
columna: YMC-Pack ProC18, 5 µm, diámetro interno: 4,6 mm  
longitud: 150 mm  
temperatura de columna: 25 °C  
fase móvil(A): 0,05 mol/l de tampón fosfato (pH 3,0)/solución mezclada de acetonitrilo (9:1)  
fase móvil(B): 0,05 mol/l de tampón fosfato (pH 3,0)/solución mezclada de acetonitrilo (3:7)  
30 flujo: 1 ml/min  
programa gradiente (lineal)

tiempo (min)	fase móvil (A) (%)	fase móvil (B) (%)
0 (inyección)	100	0
10	70	30
90	0	100
91	100	0
110 (inyección)	100	0

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Tal como se muestra en la Tabla 1, se demostró que la adición de un agente regulador del pH suprime la descomposición del compuesto A.

Tabla 1

preparación	incremento (%) en la cantidad de producto descompuesto
comprimido del Ejemplo 1	0,52
comprimido del Ejemplo comparativo 1	3,84

35

## Ejemplo experimental 3

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo comparativo 2 se colocaron en una botella de vidrio con un desecante, respectivamente, y se almacenaron a 40 °C durante un mes. Un incremento en la cantidad del producto descompuesto se midió de la misma manera que en el Ejemplo experimental 2.

- 5 Los resultados se muestran en la Tabla 2. Tal como se muestra en la Tabla 2, se demostró que la adición de un agente regulador del pH suprime la descomposición del compuesto A.

Tabla 2

preparación	incremento (%) en la cantidad de producto descompuesto
gránulos del Ejemplo 2	0,10
gránulos del Ejemplo comparativo 2	0,37

## Ejemplo experimental 4

- 10 La propiedad de disolución del fármaco de los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3 se evaluaron mediante un ensayo de disolución (tampón fosfato que contenía 0,5 % p/p de dodecil sulfato de sodio (pH 6,8), 900 ml, Método de Paleta, 50 rpm, 37 °C). El ensayo de disolución se realizó según el Método de Ensayo de Disolución 2 de la "Japanese Pharmacopoeia" 14<sup>a</sup> Edición (Método de Paleta). La cantidad de fármaco disuelto se obtuvo filtrando la solución de ensayo con un filtro de membrana (tamaño de poro 0,45 µm) en
- 15 cada momento, y se cuantificó mediante cromatografía en columna líquida de alta resolución (HPLC) bajo las siguientes condiciones. La tasa de disolución se calculó a partir de la cantidad total del compuesto A (tiempo de retención aproximadamente 10 min) y el principal producto de descomposición (tiempo de retención aproximadamente 4 min).

## Condiciones de la HPLC

- 20 detector: fotómetro de absorción ultravioleta  
 longitud de onda de medición: 260 nm  
 columna: YMC-Pack ProC18, 5 µm, diámetro interno: 4,6 mm  
 longitud: 150 mm  
 temperatura de columna: 25 °C
- 25 fase móvil: 0,05 mol/l de tampón fosfato (pH 3,0)/solución mezclada de acetonitrilo (1:1)  
 flujo: aproximadamente 1 ml/min

Los resultados se muestran en la Figura 2, en donde, -●- muestra los resultados del comprimido sencillo seco del Ejemplo 3 y -○- muestra los resultados del comprimido sencillo seco del Ejemplo comparativo 3.

- 30 Tal como se muestra en la Figura 2, se demostró que la adición de un agente regulador del pH mejora la propiedad de disolución.

## Ejemplo experimental 5

Los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3 se colocaron en una botella de vidrio con un desecante, respectivamente, y se almacenaron a 40 °C durante un mes. Un incremento en la cantidad del producto descompuesto se midió de la misma manera que en el Ejemplo experimental 2.

- 35 Los resultados se muestran en la Tabla 3. Tal como se muestra en la Tabla 3, se demostró que la adición de un agente regulador del pH suprime la descomposición del compuesto A.

Tabla 3

preparación	incremento (%) en la cantidad de producto descompuesto
comprimido del Ejemplo 3	1,31
comprimido del Ejemplo comparativo 3	3,83

## Ejemplo experimental 6

- 40 La propiedad de disolución de fármaco de los comprimidos sencillos secos obtenidos en el Ejemplo 5 y el Ejemplo comparativo 4 se realizaron según el Ejemplo experimental 3. Los resultados se muestran en la Figura 3, en donde -●- muestra los resultados del comprimido sencillo seco del Ejemplo 5 y -○- muestra los resultados del comprimido sencillo seco del Ejemplo comparativo 4.

Tal como se muestra en la Figura 3, se demostró que la adición de un agente regulador del pH mejora la propiedad de disolución.

Ejemplo experimental 8

5 Los comprimidos sencillos secos obtenidos en los Ejemplos 12, 13 y 14 se colocaron en una botella de vidrio con un desecante, respectivamente, y se almacenaron a 40 °C durante dos semanas. Un incremento en la cantidad del producto descompuesto se midió de la misma manera que en el Ejemplo experimental 2. Los resultados se muestran en la Tabla 5. Tal como se muestra en la Tabla 5, se demostró que la adición de un agente regulador del pH suprime la descomposición del compuesto A, y el ajuste a un pH óptimo incrementa la estabilidad del compuesto A.

10 Tabla 5

preparación	incremento (%) en la cantidad de producto descompuesto
comprimido del Ejemplo 12	0,22
comprimido del Ejemplo 13	0,49
comprimido del Ejemplo 14	0,65

Ejemplo experimental 9

15 Los comprimidos sencillos secos obtenidos en los Ejemplos 16 y 17, y el Ejemplo comparativo 1 se colocaron en una botella de vidrio con un desecante, respectivamente, y se almacenaron a 40 °C durante un mes. Un incremento en la cantidad del producto descompuesto se midió de la misma manera que en el Ejemplo experimental 2.

Los resultados se muestran en la Tabla 6. Tal como se muestra en la Tabla 6, los comprimidos del Ejemplo 16 y el Ejemplo 17 mostraron un efecto estabilizante.

Tabla 6

preparación	incremento (%) en la cantidad de producto descompuesto
comprimido del Ejemplo 16	0,56
comprimido del Ejemplo 17	0,84
comprimido del Ejemplo comparativo 1	3,84

20 Ejemplo experimental 10

Se disolvió o se suspendió un agente regulador del pH en agua a una concentración de 1 % p/v a 25 °C, y se midió el pH de la solución o suspensión resultante. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

agente regulador del pH	relación	pH (25 °C)
fumarato monosódico		3,57
ácido fumárico/hidróxido de sodio	7,487/2,583	3,56
ácido fumárico/hidróxido de sodio	6,816/3,311	4,07
ácido fumárico/hidróxido de sodio	6,242/3,790	4,64
dihidrogenofosfato de sodio		4,56

25 Ejemplo experimental 11

Se añadió agua (1.080 ml) a tres comprimidos del Ejemplo comparativo 1, y la mezcla se agitó hasta desintegración completa de los comprimidos. Se midió el pH de la suspensión resultante a 25 °C. Como resultado, el pH era de 8,02.

Ejemplo experimental 12

30 La solubilidad del compuesto A en las soluciones acuosas con diferentes pH se midió tal como se muestra a continuación.

Se colocaron en un tubo de ensayo una cantidad en exceso del compuesto A y una solución acuosa, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 s cada 5 min. Después de 30 min, la solución se filtró con un filtro de membrana de 0,45 µm para dar una muestra. Usando la muestra, la concentración del compuesto A se midió bajo las siguientes condiciones de la HPLC.

5 Condiciones de la HPLC

detector: fotómetro de absorción ultravioleta

longitud de onda de medición: 260 nm

10 columna: YMC-Pack ProC18, 3 µm, diámetro interno: 6 mm

longitud: 5 cm

15 temperatura de columna: 25 °C

fase móvil: 0,05 mol/l de tampón fosfato (pH 3,0)/solución mezclada de acetonitrilo (1:1)

flujo: aproximadamente 1 ml/min

Tabla 8

solución	solubilidad (mg/ml)
0,1 mol/l de HCl	menos de 0,01
pH 2,0 *	menos de 0,01
pH 3,0 *	menos de 0,01
pH 4,0 *	menos de 0,01
pH 5,0 *	menos de 0,01
pH 6,0 *	menos de 0,01
pH 7,0 *	0,94

20 \*: tampón de Britton-Robinson

**Aplicabilidad industrial**

25 La composición farmacéutica sólida de la presente invención muestra tanto estabilidad superior de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en una preparación, como propiedad de disolución superior del principio activo a partir de una preparación. Por lo tanto, es sumamente útil como técnica de preparación de productos farmacéuticos.

30 Aunque algunas de las realizaciones de la presente invención se han descrito en detalle en lo anterior, los expertos en la técnica pueden introducir diversas modificaciones y cambios a las realizaciones particulares mostradas sin apartarse sustancialmente de la novedosa enseñanza y las ventajas de la presente invención. Tales modificaciones y cambios están incluidos en el alcance de la presente invención tal como se expresa en las reivindicaciones adjuntas.

Esta solicitud se basa en la solicitud provisional de EE.UU N.º 60/908.515, cuyos contenidos se incorporan en la misma por referencia.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica sólida que comprende una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, y un agente regulador del pH que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo es sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 10 3. Un método de estabilización de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en una composición farmacéutica sólida, que comprende añadir un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, a la composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 15 4. Un método de mejora de la disolución de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo a partir de una composición farmacéutica sólida, que comprende añadir un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, a la composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 20 5. El uso de un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, para estabilizar una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en una composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 25 6. El uso de un agente regulador del pH, que tiene un pH de 2 a 5 y que es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico e hidróxido de sodio, para mejorar la propiedad de disolución de una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo a partir de una composición farmacéutica sólida que comprende la sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 30

FIG. 1

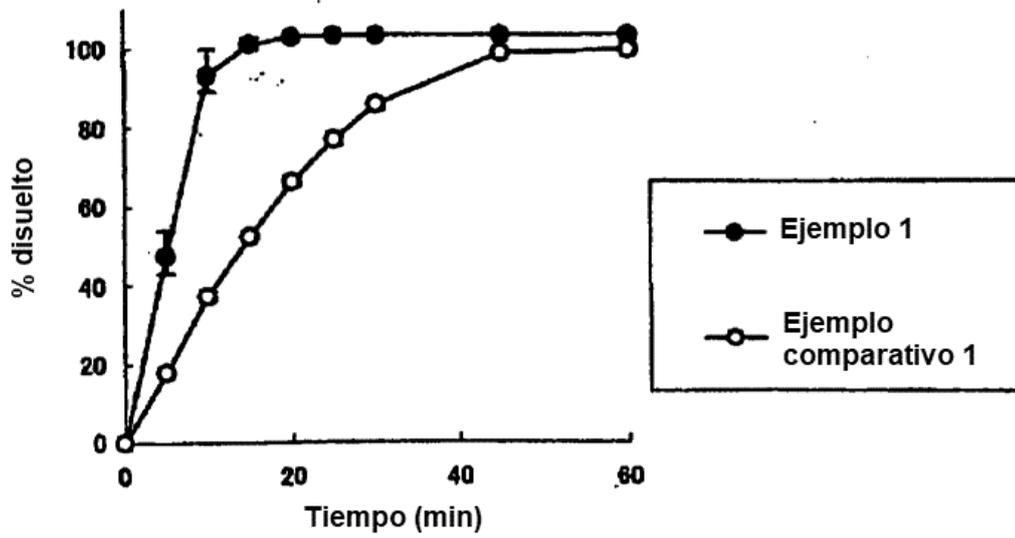
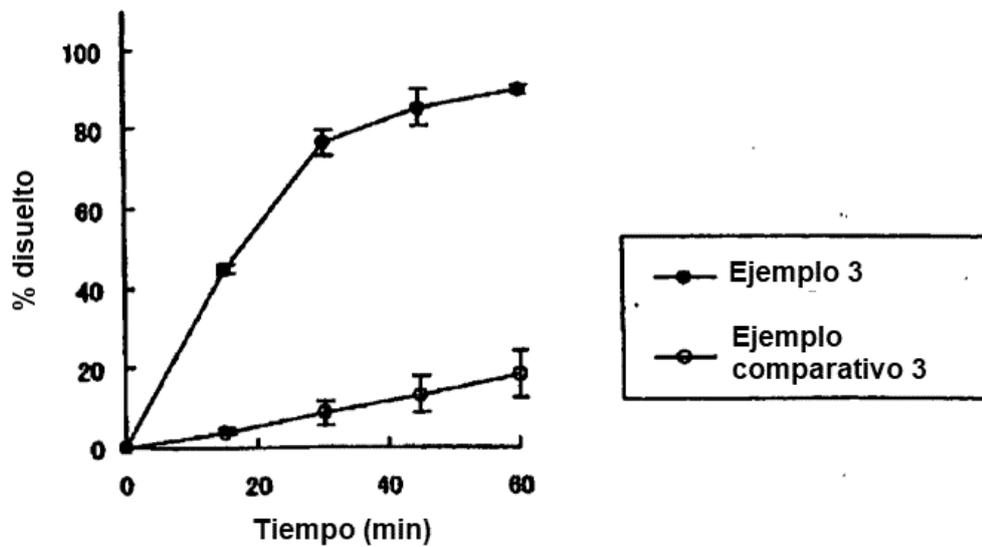


FIG. 2



**FIG. 3**

