

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 651**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2014 PCT/JP2014/002308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174846**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2014 E 14787908 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2990038**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida**

30 Prioridad:

25.04.2013 JP 2013092171

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

23.06.2020

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**UCHIDA, HIROSHI y
HANADA, MASATAKA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 768 651 T3

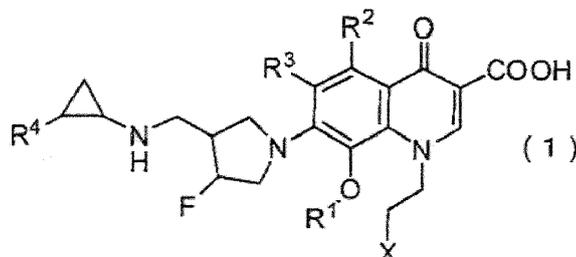
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que contiene un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo.



10 En la fórmula (1), R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono del cual uno o dos o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano, R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino, R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y X representa un átomo de halógeno.

Antecedentes de la técnica

15 Aunque algunos principios farmacéuticos activos son estables en un único estado sólido, el conformado por presión para la formación de la formulación provoca cambios tales como deformación de los cristales de los principios farmacéuticos activos y favorece la descomposición de los principios farmacéuticos activos en una composición farmacéutica que se va a obtener (Bibliografías de patente 1 a 7). Como técnicas convencionales para solucionar tales problemas, se conoce un método para añadir un aceite y una sustancia grasa de bajo punto de fusión (Bibliografía de patente 1), un método para ajustar la densidad y dureza de un comprimido no revestido dentro de intervalos específicos (Bibliografía de patente 2), un método para añadir una sustancia hidrófila tal como carragenanos (Bibliografía de patente 3), un método para usar gránulos húmedos (Bibliografía de patente 4), un método para añadir un ácido graso superior saturado y/o un alcohol superior saturado (Bibliografías de patente 5 y 6), un método para añadir un éster de ácido graso de sacarosa (Bibliografía de patente 7), un método para añadir esferas diminutas de gelatina y/o espumas de gelatina (Bibliografía de patente 8) y un método para usar un alcohol de monosacárido (Bibliografías de patente 9 y 10).

25 Por otra parte, se conocen algunos principios farmacéuticos activos que provocan gelificación en determinadas condiciones (Bibliografías de patente 11 a 17 y Bibliografías no de patente 1 y 2). Como formulación que contiene un agente antimicrobiano de ácido carboxílico de quinolona en el que se estabiliza un fármaco principal, se conoce una composición oral que contiene un aditivo ácido (Bibliografía de patente 18) y una formulación de inyección que contiene un aditivo ácido (Bibliografías de patente 19 y 20).

Lista de citas

Literatura de patentes

Literatura de patente 1: JPH05-194218

35 Literatura de patente 2: JP2006-111639

Literatura de patente 3: JP2008-528465

Literatura de patente 4: JPH10-245335

40 Literatura de patente 5: JPS62-252723

Literatura de patente 6: JPS63-270624

45 Literatura de patente 7: JPH08-175996

Literatura de patente 8: panfleto WO1990/007327

Literatura de patente 9: panfleto WO2002/080013

Literatura de patente 10: JPH11-130674

Literatura de patente 11: JP2006-298811

5

Literatura de patente 12: WO2006/030826

Literatura de patente 13: JP2002-505290

10

Literatura de patente 14: JP2004-522782

Literatura de patente 15: JPS62-123118

15

Literatura de patente 16: WO2006/059716

Literatura de patente 17: JP2002-530338

Literatura de patente 18: JP2004-339198

20

Literatura de patente 19: JP2004-509921

Literatura de patente 20: WO2006/004028

Literatura no de patentes

25

Literatura no de patente 1: Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japón, vol. 55, n.º 3 (1995), páginas 175-182

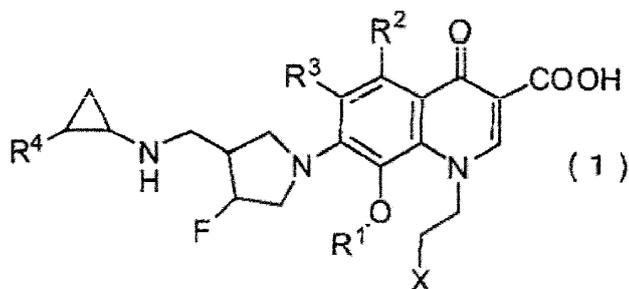
Literatura no de patente 2: Pharm Tech Japan, vol. 17, n.º 4 (2001) 87-100 (619-632).

Compendio de la invención

Problema técnico

30

La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa que puede suprimir la descomposición de un compuesto representado por la fórmula general (1) siguiente (en lo sucesivo también denominado un compuesto de fórmula (1)) o una sal del mismo que va a contener y un método para producir el mismo.



35

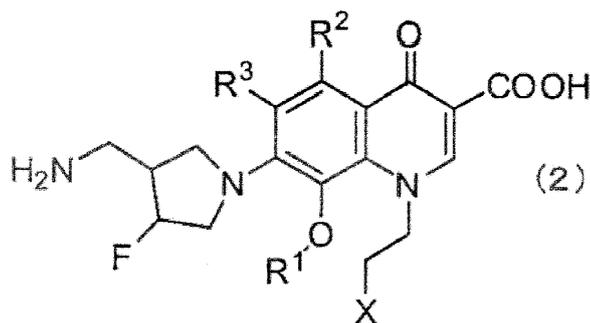
En la fórmula (1), R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono del cual uno o dos o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano, R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino, R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y X representa un átomo de halógeno.

Solución al problema

40

Los presentes inventores han estudiado la formulación de una composición farmacéutica que puede suprimir la descomposición del compuesto de fórmula (1) que va a contener. Durante el estudio, ha quedado claro que una estructura de ciclopropilaminometilo contenida en el compuesto de fórmula (1) es susceptible de descomponerse químicamente y que, mediante conformado por presión, por ejemplo, granulación por vía seca o similares, se genera un compuesto representado por la fórmula general (2) (en lo sucesivo denominado el compuesto de fórmula (2)) en el que un grupo ciclopropilo está eliminado.

45

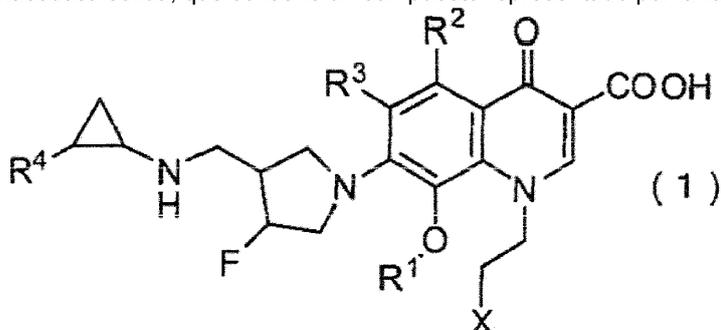


En la fórmula (2), R¹, R², R³ y X son los mismos que las definiciones antes descritas.

Los inventores han investigado intensivamente y, como resultado, han encontrado que, cuando se forma una composición que contiene el compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo, un excipiente celulósico y una sustancia ácida predeterminada, la descomposición química del compuesto de fórmula (1) en, por ejemplo, el compuesto de fórmula (2) o similares se puede suprimir. Por tanto, la presente invención se ha consumado.

El compendio de la presente invención es como se indica a continuación:

[1] Una composición farmacéutica sólida, que contiene un compuesto representado por la fórmula general (1):



(en donde R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono del cual uno o dos o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano, R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino, R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y X representa un átomo de halógeno) o una sal del mismo, un excipiente celulósico y una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior.

[2] La composición farmacéutica sólida según [1], que incluye, como sustancia ácida, una o dos o más clases de compuestos seleccionados del grupo que consiste en clorhidrato de ácido glutámico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, citrato de sodio monobásico, ácido glutámico, ácido aspártico y ácido alginico.

[3] La composición farmacéutica sólida según [1], en donde la sustancia ácida tiene una solubilidad en agua a 20 °C de 30 % o menos.

[4] La composición farmacéutica sólida según [1] o [3], en donde la sustancia ácida tiene un pH de 2,2 o superior y 4,0 o inferior.

[5] La composición farmacéutica sólida según [1], que incluye, como sustancia ácida, una o dos o más clases de compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido fumárico, citrato de sodio monobásico, ácido glutámico, ácido aspártico y ácido alginico.

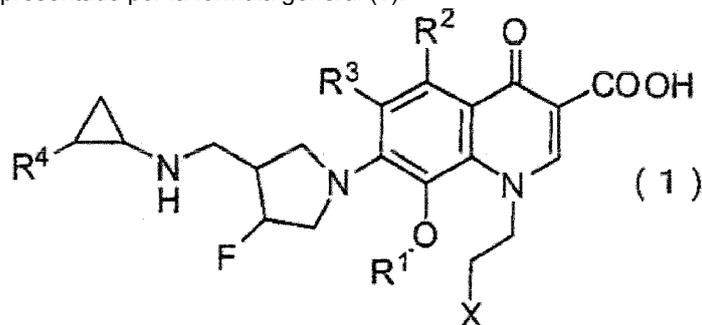
[6] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [1] a [5], en donde el excipiente celulósico es celulosa cristalina.

[7] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [1] a [6], en donde la composición farmacéutica sólida contiene un clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (1) como compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo.

[8] la composición farmacéutica sólida según [1], obtenida mezclando el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo, el excipiente celulósico y la sustancia ácida y granulando la mezcla obtenida mediante un método de granulación por vía seca.

[9] Un método para producir una composición farmacéutica sólida, que incluye:

mezclar un compuesto representado por la fórmula general (1):



(en donde R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono del cual uno o dos o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano, R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino, R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y X representa un átomo de halógeno) o una sal del mismo, un excipiente celulósico y una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior; y

granular la mezcla obtenida mediante un método de granulación por vía seca.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede proporcionar una composición novedosa que puede suprimir la descomposición del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo que va a contener y un método para producir el mismo.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X del clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (cristal de tipo A).

La FIG. 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos X del clorhidrato hidratado del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (cristal de tipo B).

La FIG. 3 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 1 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 4 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 2 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 5 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 3 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 6 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 4 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 7 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 5 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 8 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 6 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 9 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 7 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 10 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 8 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 11 es una fotografía de un comprimido obtenido en el Ejemplo 9 inmediatamente después de la producción.

La FIG. 12 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 1 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

La FIG. 13 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 2 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

La FIG. 14 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 3 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

La FIG. 15 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 4 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

5 La FIG. 16 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 5 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

La FIG. 17 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 6 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

10 La FIG. 18 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 7 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

La FIG. 19 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 9 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

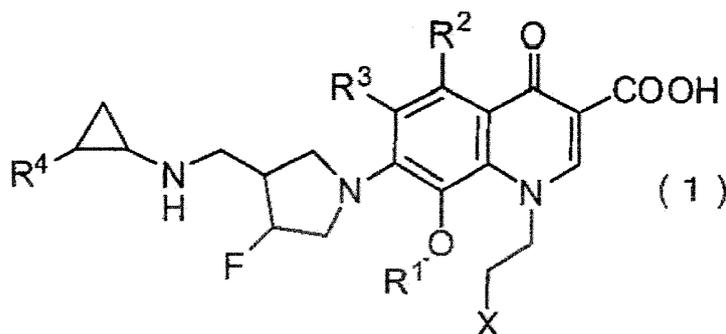
15 La FIG. 20 es una fotografía del comprimido obtenido en el Ejemplo 11 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas.

Descripción de las realizaciones

En adelante, se describirá pormenorizadamente una de las realizaciones de la presente invención.

20 La realización se refiere a una composición farmacéutica sólida que contiene al menos un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo, un excipiente celulósico y una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior.

25 La composición farmacéutica sólida en la presente memoria representa una composición farmacéutica que incluye un componente sólido que va a contener.



30 En la fórmula (1), R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino, R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y X representa un átomo de halógeno. Uno o dos o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono representado por R¹ puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano.

35 El "átomo de halógeno" descrito en la presente memoria representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. En la fórmula general (1), el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor. El "grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono" descrito en la presente memoria es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo 2-propilo.

40 El compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo en la composición farmacéutica sólida de esta realización se puede producir, por ejemplo, mediante un método descrito en el panfleto WO2005/026147. El compuesto de fórmula (1) contenido en la composición farmacéutica sólida de esta realización es preferiblemente ácido 7-[3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluoropirolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, y más preferiblemente ácido 7-[(3S,4S)-3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluoropirolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

45 Es preferible que la composición farmacéutica sólida de esta realización contenga una sal del compuesto de fórmula (1) desde el punto de vista de la mejora en la solubilidad en agua.

50 La sal del compuesto de fórmula (1) que va a contener la composición farmacéutica sólida de esta realización no está particularmente limitada siempre y cuando sea una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal del compuesto de fórmula (1) pueden incluir sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, sales con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico,

ácido málico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido tartárico, y sales con metales tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, cesio, cromo, cobalto, cobre, hierro, zinc, platino y plata. Entre estos, se prefiere particularmente un clorhidrato desde el punto de vista de la estabilidad. Un clorhidrato del compuesto de fórmula (1) es excelente, puesto que es improbable que tenga lugar la descomposición del compuesto debida a la irradiación de luz y el grado de descomposición química es bajo, incluso en el almacenamiento en condiciones de ensayo acelerado, en comparación con el compuesto de fórmula (1) en forma libre y otra sal del compuesto de fórmula (1). La sal del compuesto de fórmula (1) que va a contener la composición farmacéutica sólida de esta realización es preferiblemente clorhidrato del ácido 7-[3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, y más preferiblemente clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

La composición farmacéutica sólida de esta realización contiene el compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo, un excipiente celulósico y una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior.

El "excipiente celulósico" descrito en la presente memoria es un excipiente que contiene celulosa o derivados de la misma como componente. Como excipiente celulósico, la composición farmacéutica sólida de esta realización contiene una o dos o más clases de celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Entre estos, es preferible que el excipiente celulósico en la composición farmacéutica sólida de esta realización sea celulosa cristalina, puesto que la dureza del comprimido moldeado es alta.

La "sustancia ácida" descrita en la presente memoria es una sustancia que se disuelve en agua para generar iones hidrógeno. Desde el punto de vista de suprimir la producción del compuesto de fórmula (2) o similares, la composición farmacéutica sólida de la realización contiene una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior. Los ejemplos de la sustancia ácida de pH 4,0 o inferior pueden incluir ácidos carboxílicos polivalentes, y los ejemplos específicos de la misma pueden incluir sales de ácidos inorgánicos de ácidos aminocarboxílicos polivalentes tales como clorhidrato de ácido glutámico, ácidos hidroxicarboxílicos polivalentes tales como ácido tartárico, ácido cítrico y ácido málico, ácidos carboxílicos polivalentes saturados tales como ácido adípico y ácido succínico, ácido carboxílico polivalente insaturado tal como ácido fumárico, ácido aminocarboxílico polivalente tal como ácido glutámico y ácido aspártico, polisacáridos ácidos tales como ácido alginico, sales de metales alcalinos de ácidos hidroxicarboxílicos polivalentes tales como citrato de sodio monobásico, y ácidos carboxílicos polivalentes poliméricos tales como copolímero L del ácido metacrílico. En la composición farmacéutica sólida de la realización se pueden usar, por ejemplo, una o dos o más clases de sustancias ácidas. Es preferible que la sustancia ácida de pH 4,0 o inferior contenida sea una sustancia ácida de pH 2,2 o superior y 4,0 o inferior desde el punto de vista de suprimir la descomposición del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo y un cambio de aspecto de la composición farmacéutica sólida de esta realización. Los ejemplos de la sustancia ácida de pH 2,2 o superior y 4,0 o inferior pueden incluir ácidos carboxílicos polivalentes saturados tales como ácido adípico y ácido succínico, ácidos carboxílicos polivalentes insaturados tales como ácido fumárico, ácidos aminocarboxílicos polivalentes tales como ácido glutámico y ácido aspártico, polisacáridos ácidos tales como ácido alginico, sales de metales alcalinos de ácidos hidroxicarboxílicos polivalentes tales como citrato de sodio monobásico, y ácidos carboxílicos polivalentes poliméricos tales como copolímero L del ácido metacrílico.

El "pH" descrito en la presente memoria es un valor obtenido midiendo el pH del líquido (concentración: 2,5 %), en el que se pesan y disuelven o suspenden 50 mg de la sustancia objetivo en 1950 µL de agua, con un pHmetro.

Desde el punto de vista de suprimir además la producción del compuesto de fórmula (2) o similares, es preferible que el contenido de la sustancia ácida (cuando están contenidas dos o más clases de sustancias ácidas de pH 4,0 o inferior, se aplica la cantidad total de las mismas) en la composición farmacéutica sólida de esta realización sea 0,05 partes en masa o más y 0,50 partes en masa o menos con respecto a 1 parte en masa del compuesto de fórmula (1) o la sal de mismo. El contenido de la sustancia ácida de pH 4,0 o inferior en la composición farmacéutica sólida de esta realización es más preferiblemente 0,05 partes en masa o más y 0,40 partes en masa o más con respecto a 1 parte en masa del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo, más preferiblemente 0,10 partes en masa o más y 0,30 partes en masa o más, y aún más preferiblemente 0,15 partes en masa o más y 0,30 partes en masa o más.

Cuando la composición farmacéutica sólida de esta realización se prepara, por ejemplo, como un comprimido en el que un comprimido no revestido se reviste con un revestimiento, la sustancia ácida existente en las proximidades de una superficie se puede disolver en una humedad presente en la solución de revestimiento para generar moteados (irregularidades) sobre la superficie de la composición farmacéutica sólida. Los moteados dan mal aspecto, y el cumplimiento terapéutico de un paciente que debe tomar una composición farmacéutica se puede deteriorar. Por lo tanto, no es preferido. Desde el punto de vista de permitir suprimir la descomposición del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo, así como de suprimir un fenómeno en el que se observan moteados sobre la superficie de la composición farmacéutica sólida de esta realización, es preferible que la composición farmacéutica sólida de esta realización contenga una o dos o más clases de sustancias ácidas de pH 4,0 o inferior seleccionadas entre sales de ácidos inorgánicos de ácidos aminocarboxílicos polivalentes tales como clorhidrato de ácido glutámico, ácidos carboxílicos polivalentes saturados tales como ácido adípico y ácido succínico, ácidos carboxílicos polivalentes insaturados tales como ácido fumárico, ácidos aminocarboxílicos polivalentes tales como ácido glutámico y ácido aspártico, polisacáridos ácidos tales como ácido alginico, sales de metales alcalinos de ácidos hidroxicarboxílicos

polivalentes tales como citrato de sodio monobásico, y ácidos carboxílicos polivalentes poliméricos tales como copolímero L del ácido metacrílico.

5 Desde el punto de vista de permitir suprimir el fenómeno en el que se observan moteados sobre la superficie de la composición farmacéutica sólida, es más preferible usar una sustancia ácida que tiene una solubilidad en agua a 20 °C de 30 % o menos como sustancia ácida contenida en la composición farmacéutica sólida de esta realización. Los ejemplos de la sustancia ácida que tiene una solubilidad en agua a 20 °C de 30 % o menos pueden incluir clorhidrato de ácido L-glutámico, citrato de sodio monobásico, ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico y ácido alginico. Entre estos, es particularmente preferible que la sustancia ácida que va a contener en esta realización sea ácido alginico, puesto que el ácido alginico apenas se disuelve en agua.

La "solubilidad en agua" en la presente memoria es un valor obtenido mediante el cálculo que usa la ecuación (A) siguiente en lo que se refiere a la masa (g) de un soluto que se disuelve en 100 g de agua.

$$MW = \{C/(100 + C)\} \times 100 \text{ (A)}$$

15 En la ecuación (A), MW representa la solubilidad (%) en agua y C representa la masa (g) de un soluto que se disuelve en 100 g de agua.

Los ejemplos de la composición farmacéutica sólida de esta realización pueden incluir una composición oral. En particular, cuando se forma un componente que contiene el compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo en una forma de dosificación producida mediante un procedimiento de prensado tal como moldeo por compresión y prensado en comprimidos, las técnicas según esta realización se pueden aplicar adecuadamente. Específicamente, la composición farmacéutica sólida de esta realización se puede formar en una preparación oral sólida tal como un comprimido, un gránulo (gránulo discreto), una cápsula y un polvo, y preferiblemente, se puede formar en un comprimido.

La proporción de cada componente en la composición farmacéutica sólida de esta realización no está particularmente limitada, y puede ser seleccionada apropiadamente según la forma de dosificación o similares por los expertos en la técnica.

25 Por ejemplo, cuando la composición farmacéutica sólida de esta realización se prepara como un comprimido, el contenido del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo es preferiblemente 10 % en masa o más y 70 % en masa o menos con respecto a la masa total de comprimido no revestido, más preferiblemente 20 % en masa o más y 60 % en masa o menos, particularmente preferiblemente 30 % en masa o más y 50 % en masa o menos, y más preferiblemente 35 % en masa o más y 45 % en masa o menos, por ejemplo, 43 % en masa.

30 El contenido del excipiente celulósico en la composición farmacéutica sólida de esta realización es 10 % en masa o más y 70 % en masa o menos con respecto a la masa total de comprimido no revestido, más preferiblemente 20 % en masa o más y 60 % en masa o menos, particularmente preferiblemente 25 % en masa o más y 50 % en masa o menos, y más preferiblemente 30 % en masa o más y 40 % en masa o menos, por ejemplo, 34 % en masa o 37 % en masa.

40 Desde el punto de vista de suprimir el fenómeno en el que se observan moteados sobre la superficie de la composición farmacéutica sólida de esta realización, el contenido de la sustancia ácida de pH 4,0 o inferior (cuando se usan dos o más clases de sustancias ácidas, se aplica el contenido total de las mismas) es 5 % en masa o más y 20 % en masa o menos con respecto a la masa total de comprimido no revestido, y preferiblemente 7 % en masa o más y 15 % en masa o menos.

El "comprimido no revestido" descrito en la presente memoria significa un comprimido que se obtiene prensando una materia prima en un comprimido y es un estado antes de aplicar un revestimiento.

45 La composición farmacéutica sólida de esta realización se puede producir según un método habitual conforme a la forma de dosificación, y el método de producción puede ser seleccionado apropiadamente por los expertos en la técnica.

50 Cuando la composición farmacéutica sólida de esta realización se somete a un procedimiento de granulación para la producción, es preferible que la granulación sea según un método de granulación por vía seca. El "método de granulación por vía seca" descrito en la presente memoria es un método en el que un polvo de materia prima se moldea por compresión, tritura y clasifica en partículas que tienen un tamaño apropiado. Según el método de granulación por vía seca, la granulación se puede llevar a cabo sin uso de agua. Por lo tanto, la gelificación del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo debida a los efectos del agua se puede suprimir.

55 En adelante, el contenido de la composición farmacéutica sólida de esta realización se describirá más específicamente con referencia a un ejemplo de un método para producir la composición farmacéutica sólida de esta realización como un comprimido, y el alcance de la presente invención no está limitado por el mismo.

(Método general de producción)

1. Los componentes A, B y C descritos a continuación se mezclan. Al polvo obtenido mediante el mezclado, se puede añadir además un lubricante tal como ácido esteárico, una sal del ácido esteárico (una sal con metal tal como aluminio, potasio, sodio, calcio y magnesio) y laurilsulfato de sodio.

Componente A: un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo

Componente B: una o dos o más clases de excipientes celulósicos seleccionados del grupo que consiste en celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

Componente C: una o dos o más clases de sustancias ácidas seleccionadas del grupo que consiste en sales de ácidos inorgánicos de ácidos aminocarboxílicos polivalentes tales como clorhidrato de ácido glutámico, ácidos hidroxicarboxílicos polivalentes tales como ácido tartárico, ácido cítrico y ácido málico, ácidos carboxílicos polivalentes saturados tales como ácido adípico y ácido succínico, ácidos carboxílicos polivalentes insaturados tales como ácido fumárico, ácidos aminocarboxílicos polivalentes tales como ácido glutámico y ácido aspártico, polisacáridos ácidos tales como ácido alginico, sales de metales alcalinos de ácidos hidroxicarboxílicos polivalentes tales como citrato de sodio monobásico, y ácidos carboxílicos polivalentes poliméricos tales como copolímero L del ácido metacrílico.

2. La granulación se realiza, por ejemplo, según un método de granulación por vía seca. Específicamente, la mezcla resultante se moldea por compresión mediante un dispositivo de moldeo por compresión tal como un compactador de rodillos o una prensa de comprimidos (máquina de doble compresión), se tritura y se somete a un ajuste del tamaño mediante un dispositivo de clasificación de tamaños de partícula tal como un granulador de rodillos o un tamiz, para obtener una sustancia granulada. A la sustancia granulada, se puede añadir también un excipiente celulósico tal como celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y se puede añadir también un desintegrante tal como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa cristalina, hidroxipropilalmidón, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, almidón de patata, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, croscarmelosa de sodio y carboximetilalmidón de sodio. A la sustancia granulada, se puede añadir un lubricante tal como ácido esteárico, una sal del ácido esteárico (una sal con metal tal como aluminio, calcio, sodio, potasio y magnesio) y laurilsulfato de sodio.

3. A partir de la sustancia granulada resultante o una mezcla de la sustancia granulada y un aditivo, se obtiene un comprimido (comprimido no revestido) prensando con una prensa de comprimidos. Después del prensado en comprimidos, el comprimido no revestido resultante se puede revestir con un agente de revestimiento tal como hipromelosa y Kollicoat IR.

[Ejemplos]

En adelante, la presente invención se describirá más pormenorizadamente con referencia a los Ejemplos. Los ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

En los Ejemplos siguientes, se determinó un espectro de RMN con el espectrómetro de resonancia magnética nuclear JNM-EX400 de JEOL usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se determinó un espectro de EM con los espectrómetros de masas JMS-T100LP y JMS-SX102A de JEOL. El análisis elemental se llevó a cabo con el analizador CHN CORDER MT-6 de YANACO.

(Ejemplo de referencia 1)

Bis(acetato-O)-[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato-O³,O⁴] de boro

Se añadieron 103 g (1,67 mol) de ácido bórico (para la formación de catalizador) a 21,4 L (225 mol) de anhídrido acético en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó y agitó de 70,0 °C a 76,9 °C durante 30 minutos (a una velocidad de agitación de 69,5 rpm). La mezcla se enfrió a una temperatura interior de 24,6 °C, se añadieron 1,01 kg (16,3 mol) del primer ácido bórico adicional y la mezcla se agitó de 24,6 a 27,4 °C durante 30 minutos. Se añadieron 1,01 kg (16,3 mol) del segundo ácido bórico adicional y la mezcla se agitó de 24,7 a 27,5 °C durante 30 minutos. Se añadieron 1,01 kg (16,3 mol) del tercer ácido bórico adicional y la mezcla se agitó de 24,7 a 27,7 °C durante 30 minutos. Se añadieron 1,01 kg (16,3 mol) del cuarto ácido bórico adicional y la mezcla se agitó de 25,4 a 29,4 °C durante 30 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente de 50,0 a 56,9 °C durante 30 minutos para preparar un líquido de ajuste de triacetato de ácido bórico. Al líquido de ajuste, se añadieron 5,50 kg (16,7 mol) de éster etílico del ácido 6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y el líquido mixto se agitó de 54,7 a 56,9 °C durante 3 horas. El líquido mixto se enfrió a 30,0 °C y se permitió que reposara a temperatura ambiente durante la noche. El líquido mixto se calentó a 58,6 °C para disolver el compuesto depositado y se añadieron 16,5 L de acetona al líquido mixto para obtener un líquido de reacción (a).

Un líquido mixto de 193 L de agua y 33,7 L (555 mol) de agua amoniacal (28 %) se enfrió a -0,6 °C en atmósfera de

nitrógeno. Al líquido mixto, se añadió el líquido de reacción (a) y la mezcla se lavó con 11,0 L de acetona. La mezcla se enfrió a 15,0 °C y se agitó de 4,3 a 15,0 °C durante 1 hora. El cristal depositado se recogió mediante filtración y el cristal recogido se lavó con 55,0 L de agua para obtener 14,1 kg de cristal húmedo bruto. El cristal húmedo bruto se secó a presión reducida a una temperatura de ajuste de 65,0 °C durante aproximadamente 22 horas para obtener

5

6,93 kg de cristal bruto (rendimiento: 96,7 %).

Al cristal bruto obtenido, se añadieron 34,7 L de acetona en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó (a la temperatura de ajuste del agua caliente de 57,0 °C) para disolver el cristal bruto. Durante el calentamiento, se añadieron gota a gota 69,3 L de éter diisopropílico (cantidad añadida: 12,0 L) hasta la cristalización. Después de la confirmación de la cristalización, la mezcla se agitó de 48,3 a 51,7 °C durante 15 minutos, se añadió gota a gota el resto de éter diisopropílico y la mezcla se agitó de 45,8 a 49,7 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 15 °C y se agitó de 6,5 a 15,0 °C durante 30 minutos. El cristal depositado se recogió mediante filtración y el cristal recogido se lavó con 6,93 L de acetona y 13,9 L de éter diisopropílico para obtener 7,41 kg de cristal húmedo. El cristal húmedo obtenido se secó a presión reducida a una temperatura de ajuste de 65,0 °C durante aproximadamente 20 horas para obtener 6,47 kg de bis(acetato-O)-[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato-O³,O⁴] de boro (rendimiento: 90,3 %). Valor del análisis elemental (%): como C₁₇H₁₅BF₃NO₈

10

15

Calculado: C, 47,58; H, 3,52; N, 3,26.

20

Medido: C, 47,41; H, 3,41; N, 3,20.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,04 (6H, s), 4,21 (3H, d, J = 2,9 Hz), 4,88 (2H, dt, J = 47,0, 4,4 Hz), 5,21 (2H, dt, J = 24,9, 3,9 Hz), 8,17 (1H, t, J = 8,8 Hz), 9,10 (1H, s).

25

EM ESI (positivo) m/z: 430 (M+H)+.

(Ejemplo de referencia 2)

Producción de clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

30

Un líquido mixto de 3,56 kg (15,4 mol) de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina, 11,7 L (84,2 mol) de trietilamina y 30,0 L de dimetilsulfóxido se agitó de 23,0 a 26,3 °C durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 6,00 kg (14,0 mol) de bis(acetato-O)-[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato-O³,O⁴] de boro al líquido mixto de 23,7 a 26,3 °C para obtener un líquido de reacción. El líquido de reacción se agitó de 23,7 a 26,3 °C durante 2 horas. Al líquido de reacción, se añadieron 120 L de acetato de etilo, se añadieron 120 L de agua, se añadió una solución de 960 g (cantidad correspondiente a 2 mol/L) de hidróxido de sodio y 12,0 L de agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de eso, se separó una capa acuosa. A la capa acuosa, se añadieron 120 L de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de eso, se separó una capa de acetato de etilo. Las porciones de la capa de acetato de etilo se combinaron, se añadieron 120 L de agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos y se permitió que reposara. Después de eso, se retiró una capa acuosa. La capa de acetato de etilo se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 60,0 L de 2-propanol y se permitió que reposara a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de 5,24 L (62,9 mol) de ácido clorhídrico y 26,2 L (cantidad correspondiente a 2 mol/L) de agua a la solución y la mezcla se agitó de 28,2 a 30,0 °C durante 30 minutos. La mezcla se calentó a una temperatura exterior de 55,0 °C. Después de la disolución, (la disolución se confirmó a 47,1 °C), la mezcla se enfrió, lo que dio como resultado la cristalización. La mezcla se agitó de 39,9 a 41,0 °C durante 30 minutos, se enfrió (guía: a 20,0 °C a una temperatura de ajuste de 7,0 °C, y a 20,0 °C o inferior a -10,0 °C) y se agitó de 2,2 a 10,0 °C durante 1 hora. El cristal depositado se recogió mediante filtración y se lavó con 60 L de 2-propanol para obtener 9,57 kg de cristal húmedo bruto de clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

35

40

45

50

(Ejemplo de referencia 3)

Método para producir clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (cristal de tipo A, Compuesto 1).

55

Se añadieron 9,57 kg de cristal húmedo bruto de clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico a un líquido mixto de 60 L de etanol y 10,8 L de agua purificada y se disolvieron mediante calentamiento. Esta solución se pasó a través de un filtro y se lavó con un líquido mixto de 24,0 L de etanol y 1,20 L de agua purificada. Cuando se confirmó la disolución, se añadieron 96,0 L de etanol calentado (99,5) de 71,2 a 72,6 °C. La solución se enfrió (temperatura de ajuste del agua caliente: 60,0 °C). Después de confirmar la cristalización (temperatura de cristalización: 61,5 °C), la solución se agitó de 59,4 a 61,5 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió gradualmente (a 50,0 °C a una temperatura de ajuste del agua caliente de 40,0 °C, a 40,0 °C a una temperatura de ajuste del agua caliente de 30,0 °C, a 30,0 °C a una temperatura de ajuste del agua caliente de 20,0 °C, a 20,0 °C a una temperatura de ajuste del agua caliente de 7,0 °C y a 15,0 °C a una temperatura de ajuste de -10,0 °C y a continuación se dejó que reposara) y se agitó de 4,8 a 10,0 °C

60

durante 1 hora. El cristal depositado se recogió mediante filtración y se lavó con 30,0 L de etanol para obtener 5,25 kg de cristal húmedo de clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. El cristal húmedo obtenido se secó a presión reducida a una temperatura de 50,0 °C durante aproximadamente 13 horas para obtener 4,83 kg de Compuesto 1 (rendimiento: 72,6 %).

La FIG. 1 presenta un resultado de la difracción de polvo de rayos X del Compuesto 1 basada en el documento WO2013/069297. Como se entiende a partir de la FIG. 1, se encuentran picos a 4,9°, 10,8°, 12,9°, 18,2°, 21,7°, 24,7° y 26,4°, y se confirman picos característicos a 10,8°, 12,9° y 24,7°. Valor del análisis elemental (%): como $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4HCl$

Calculado: C, 53,00; H, 5,30; N, 8,83.

Medido: C, 53,04; H, 5,18; N, 8,83.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) : 0,77-0,81 (2H, m), 0,95-1,06 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,65-3,78 (3H, m), 4,13 (1H, dd, J = 41,8, 13,1 Hz), 4,64-4,97 (3H, m), 5,14 (1H, dd, J = 32,7, 15,6 Hz), 5,50 (1H, d, J = 53,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 13,7 Hz), 8,86 (1H, s), 9,44 (2H, brs), 15,11 (1H, brs).
EM ESI (positivo) m/z: 440 (M+H)+.

(Ejemplo de referencia 4)

Clorhidrato hidratado del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (cristal de tipo B, Compuesto 2).

Se añadieron 30,0 g (63,0 mol) del clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 2 a un disolvente mixto de 600 mL de 2-propanol y 90,0 mL de agua y se disolvieron mediante calentamiento (temperatura interior: 72 °C). La solución se enfrió, la cristalización se confirmó (temperatura interior: 49 °C) y a continuación la solución se agitó a una temperatura próxima a la temperatura de cristalización durante 5 minutos (temperatura interior: 48 a 49 °C). La solución se calentó hasta que la temperatura interior aumentó a partir de la temperatura de cristalización en aproximadamente 10 °C y a continuación se agitó a la temperatura durante 30 minutos (temperatura interior: 48 a 60 °C). La solución se enfrió gradualmente (a aproximadamente 1 °C/min) y se agitó a 10 °C o menos durante 1 hora (temperatura interior: 2 a 10 °C). El cristal depositado se recogió mediante filtración y se lavó con un disolvente mixto de 143 mL de 2-propanol y 7,5 mL de agua para obtener 34,5 g de clorhidrato hidratado del ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (cristal de tipo B) como un polvo blanco.

La FIG. 2 presenta un resultado de la difracción de polvo de rayos X del Compuesto 2 basada en el documento WO2013/069297. Como se entiende a partir de la FIG. 2, se encuentran picos a 4,8°, 9,4°, 17,7°, 22,8°, 25,8° y 27,0°, y se confirman picos característicos a 9,4° y 17,7°.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) : 0,77-0,81 (2H, m), 0,98-1,00 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 8,4, 12,2 Hz), 3,58 (3H, s), 3,65-3,81 (3H, m), 4,13 (1H, dd, J = 13,2, 42,1 Hz), 4,81-4,97 (2H, m), 5,15 (1H, dd, J = 15,7, 32,8 Hz), 5,55 (1H, d, J = 53,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,4, 13,2 Hz), 8,85 (s, 1H), 9,56 (2H, brs), 15,07 (1H, brs).

(Ejemplo 1)

Según la formulación en la Tabla 1, el Compuesto 1, el clorhidrato del ácido L-glutámico, que se trituró usando una mano de mortero y un mortero y se pasó a través de un tamiz con una abertura de 212 μm , y la celulosa cristalina se mezclaron en una bolsa de polietileno durante 3 minutos. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se moldeó por compresión con un COMPACTADOR DE RODILLOS (TF-MINI, fabricado por FREUND CORPORATION, presión de los rodillos: 686,5 N (70 kgf), velocidad de rotación de los rodillos: 3 min^{-1}) y se sometió al ajuste del tamaño usando un GRANULADOR DE RODILLOS (GRN-T-54-S, fabricado por NIPPON GRANULATOR CO., LTD.) para obtener una sustancia granulada (usando rodillos con cuatro anchos de paso de 6 mm, 2 mm, 1,2 mm y 0,6 mm). La sustancia granulada resultante se pasó a través de un tamiz con una abertura de 850 μm para obtener un producto tamizado como gránulos del fármaco principal. Los gránulos del fármaco principal, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron a continuación durante 3 minutos en una bolsa de polietileno. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se prensó en un comprimido usando una prensa de comprimidos (HT-AP-18SS-II, fabricada por HATA TEKKOSHO CO., LTD., diámetro del mortero: 8,5 mm, punzón con un plano R que tiene un radio de curvatura de 10 mm) para que la masa fuera 250 mg y el espesor fuera 4,2 mm para obtener un comprimido no revestido. El comprimido no revestido se revistió con una mezcla de hipromelosa, óxido de titanio y polietilenglicol 400 usando un Hi-coater (HCT-MINI fabricado por FREUND CORPORATION), lo que formó un revestimiento acuoso.

(Ejemplo 2)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó ácido L-(+)-tartárico en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

(Ejemplo 3)

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó anhídrido de ácido cítrico en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

(Ejemplo 4)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó ácido DL-málico en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

10 (Ejemplo 5)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó ácido fumárico en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

(Ejemplo 6)

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó citrato de sodio monobásico en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

(Ejemplo comparativo 1)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó citrato de sodio dibásico en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

(Ejemplo comparativo 2)

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usó citrato de sodio en lugar de clorhidrato de ácido L-glutámico.

(Ejemplo comparativo 3)

25 Según la formulación en la Tabla 1, el Compuesto 1 y la celulosa cristalina, que se trituró usando una mano de mortero y un mortero y se pasó a través de un tamiz con una abertura de 212 μm , se mezclaron en una bolsa de polietileno durante 3 minutos. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se moldeó por compresión con un COMPACTADOR DE RODILLOS (TF-MINI, fabricado por FREUND CORPORATION, presión de los rodillos: 686,5 N (70 kgf), velocidad de rotación de los rodillos: 3 min^{-1}) y se sometió al ajuste del tamaño usando un GRANULADOR DE RODILLOS (GRN-T-54-S, fabricado por NIPPON GRANULATOR CO., LTD.) para obtener una sustancia granulada (usando rodillos con cuatro anchos de paso de 6mm, 2 mm, 1,2mm y 0,6 mm). La sustancia granulada resultante se pasó a través de un tamiz con una abertura de 850 μm para obtener un producto tamizado como gránulos del fármaco principal. Los gránulos del fármaco principal, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron a continuación durante 3 minutos en una bolsa de polietileno. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se prensó en un comprimido usando una prensa de comprimidos (HT-AP-18SS-II, fabricada por HATA TEKKOSHO CO., LTD., diámetro del mortero: 8,5 mm, punzón con un plano R que tiene un radio de curvatura de 10 mm) para que la masa fuera 250 mg y el espesor fuera 4,2 mm para obtener un comprimido no revestido. El comprimido no revestido se revistió con una mezcla de hipromelosa, óxido de titanio y polietilenglicol 400 usando un Hi-coater (HCT-MINI fabricado por FREUND CORPORATION), lo que formó un revestimiento acuoso.

30

35

[Tabla 1]

	COMPONENTE	EJEMPLO						EJEMPLO COMPARATIVO		
		1	2	3	4	5	6	1	2	3
COMPRIMIDO NO REVESTIDO	COMPUESTO 1	108,3	108,3	108,3	108,3	108,3	108,3	108,3	108,3	108,3
	CLORHIDRATO DE ÁCIDO L-GLUTÁMICO	21,6	-	-	-	-	-	-	-	-
	ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO	-	21,6	-	-	-	-	-	-	-
	ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	-	-	21,6	-	-	-	-	-	-
	ÁCIDO DL-MÁLICO	-	-	-	21,6	-	-	-	-	-
	ÁCIDO FUMÁRICO	-	-	-	-	21,6	-	-	-	-
	CITRATO DE SODIO MONOBÁSICO	-	-	-	-	-	21,6	-	-	-
	CITRATO DE SODIO DIBÁSICO	-	-	-	-	-	-	21,6	-	-
	CITRATO DE SODIO	-	-	-	-	-	-	-	21,6	-
	CELULOSA CRISTALINA	17,85	17,85	17,85	17,85	17,85	17,85	17,85	17,85	39,45
	ESTEARATO DE MAGNESIO	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
	SUBTOTAL (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
	CELULOSA CRISTALINA*	73,75	73,75	73,75	73,75	73,75	73,75	73,75	73,75	73,2
	HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJA SUSTITUCIÓN	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	ESTEARATO DE MAGNESIO*	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
SUBTOTAL (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
REVESTIMIENTO	HIPROMELOSA	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	ÓXIDO DE TITANIO	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
	POLIETILENGLICOL 400	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
TOTAL (mg)	258	258	258	258	258	258	258	258	258	

*Añadido después de la granulación

(Ejemplo 7)

5 Según la formulación en la Tabla 2, el Compuesto 1, el ácido algínico, que se trituró usando una mano de mortero y un mortero y se pasó a través de un tamiz con una abertura de 212 μm , el citrato de sodio monobásico pasado a través de un tamiz con una abertura de 212 μm y la celulosa cristalina se mezclaron en una bolsa de polietileno durante 3 minutos. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se moldeó por compresión con un COMPACTADOR DE RODILLOS (TF-MINI, fabricado por FREUND CORPORATION, presión de los rodillos: 686,5 N (70 kgf), velocidad de rotación de los rodillos: 3 min^{-1}) y se sometió al ajuste del tamaño usando un GRANULADOR DE RODILLOS (GRN-T-54-S, fabricado por NIPPON GRANULATOR CO., LTD.) para obtener una sustancia granulada (usando rodillos con cuatro anchos de paso de 6 mm, 2 mm, 1,2 mm y 0,6 mm). La sustancia granulada resultante se pasó a través de un tamiz con una abertura de 850 μm para obtener un producto tamizado como gránulos del fármaco principal. Los gránulos del fármaco principal, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron a continuación durante 3 minutos en una bolsa de polietileno. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se prensó en un comprimido usando una prensa de comprimidos (HT-AP-18SS-II, fabricada por HATA TEKKOSHO CO., LTD., diámetro del mortero: 8,5 mm, punzón con un plano R que tiene un radio de curvatura de 10 mm) para que la masa fuera 250 mg y el espesor fuera 4,2 mm para obtener un comprimido no revestido. El comprimido no revestido se revistió con una mezcla de hipromelosa, óxido de titanio y polietilenglicol 400 usando un Hi-coater (HCT-MINI fabricado por FREUND CORPORATION), lo que formó un revestimiento acuoso.

10

15

20

(Ejemplo 8)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 7, a excepción de que se usó ácido L-aspartico en lugar de clorhidrato de ácido algínico.

(Ejemplo 9)

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 7, a excepción de que se usó ácido L-glutámico en lugar de clorhidrato de ácido algínico.

[Tabla 2]

	COMPONENTE	EJEMPLO			
		7	8	9	6
COMPRIMIDO NO REVESTIDO	COMPUESTO 1	108,3	108,3	108,3	108,3
	ÁCIDO ALGÍNICO	7,2	-	-	-
	ÁCIDO L-ASPÁRTICO	-	7,2	-	-
	ÁCIDO L-GLUTÁMICO	-	-	7,2	-
	CITRATO DE SODIO MONOBÁSICO	21,6	21,6	21,6	21,6
	CELULOSA CRISTALINA	10,65	10,65	10,65	17,85
	ESTEARATO DE MAGNESIO	2,25	2,25	2,25	2,25
	SUBTOTAL (mg)	150	150	150	150
	CELULOSA CRISTALINA*	73,75	73,75	73,75	73,75
	HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJA SUSTITUCIÓN	25	25	25	25
	ESTEARATO DE MAGNESIO*	1,25	1,25	1,25	1,25
	SUBTOTAL (mg)	250	250	250	250
REVESTIMIENTO	HIPROMELOSA	5	5	5	5
	ÓXIDO DE TITANIO	2,5	2,5	2,5	2,5
	POLIETILENGLICOL 400	0,5	0,5	0,5	0,5
TOTAL (mg)	258	258	258	258	

* Añadido después de la granulación

(Ejemplo 10)

10 Según la formulación en la Tabla 3, el Compuesto 1, el ácido algínico y el citrato de sodio monobásico, que se pasaron a través de un tamiz con una abertura de 212 µm, y la celulosa cristalina se mezclaron en una bolsa de polietileno durante 3 minutos. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se moldeó por compresión con un COMPACTADOR DE RODILLOS (TF-MINI, fabricado por FREUND CORPORATION, presión de los rodillos: 686,5 N (70 kgf), velocidad de rotación de los rodillos: 3 min⁻¹)

15 y se sometió al ajuste del tamaño usando un GRANULADOR DE RODILLOS (GRN-T-54-S, fabricado por NIPPON GRANULATOR CO., LTD.) para obtener una sustancia granulada (usando rodillos con cuatro anchos de paso de 6 mm, 2 mm, 1,2 mm y 0,6 mm). La sustancia granulada resultante se pasó a través de un tamiz con una abertura de 850 µm para obtener un producto tamizado como gránulos del fármaco principal. Los gránulos del fármaco principal, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron a continuación durante 3 minutos en una bolsa de polietileno. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se prensó en un comprimido usando una prensa de comprimidos (HT-AP-18SS-II, fabricada por HATA TEKKOSHO CO., LTD., diámetro del mortero: 7,5 mm, punzón con un plano R que tiene un radio de curvatura de 9 mm) para que la masa fuera 190 mg y el espesor fuera 3,9 mm para obtener un comprimido no revestido. El comprimido no revestido se revistió con una mezcla de hipromelosa, óxido de titanio, polietilenglicol 400 y óxido férrico amarillo usando un Hicoater (HCT-MINI fabricado por FREUND CORPORATION), lo que formó un revestimiento acuoso.

20

25

(Ejemplo 11)

30 Según la formulación en la Tabla 3, el Compuesto 2, el ácido algínico pasado a través de un tamiz con una abertura de 212 µm, el citrato de sodio monobásico y la celulosa cristalina se mezclaron uniformemente usando una mano de mortero y un mortero. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló usando una mano de mortero y un mortero. La mezcla de prensó en un comprimido usando una prensa de comprimidos (HT-AP-18SS-II, fabricada por HATA TEKKOSHO CO., LTD.), un mortero con un diámetro de 7,5 mm y un punzón con un plano R que tenía un radio de curvatura de 9 mm para que la masa fuera 190 mg. El comprimido se trituró usando una mano de

5 mortero y un mortero para obtener una sustancia granulada como gránulos del fármaco principal. Los gránulos del fármaco principal, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron a continuación durante 3 minutos en una bolsa de polietileno. A la mezcla, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló en la bolsa de polietileno durante 1 minuto. La mezcla se prensó en un comprimido usando una prensa de comprimidos (HT-AP-18SS-II, fabricada por HATA TEKKOSHO CO., LTD., diámetro del mortero: 7,5 mm, punzón con un plano R que tiene un radio de curvatura de 9 mm) para que la masa fuera 190 mg y el espesor fuera 3,9 mm para obtener un comprimido no revestido. El comprimido no revestido se revistió con una mezcla de hipromelosa, óxido de titanio, polietilenglicol 400 y óxido férrico amarillo usando un Hicoater (HCT-MINI fabricado por FREUND CORPORATION), lo que formó un revestimiento acuoso.

[Tabla 3]

COMPONENTE	EJEMPLO 10	EJEMPLO 11
COMPUESTO 1 (CRISTAL DE TIPO A)	81,2	-
COMPUESTO 2 (CRISTAL DE TIPO B)	-	81,2
ÁCIDO ALGÍNICO	5,4	5,4
CITRATO DE SODIO MONOBÁSICO	16,2	16,2
CELULOSA CRISTALINA	8	8
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,7	1,7
SUBTOTAL (mg)	112,5	112,5
CELULOSA CRISTALINA*	56,5	56,5
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJA SUSTITUCIÓN	20	20
ESTEARATO DE MAGNESIO*	1	1
SUBTOTAL (mg)	190	190
HIPROMELOSA	3,6	3,6
ÓXIDO DE TITANIO	1,96	1,96
POLIETILENGLICOL 400	0,36	0,36
ÓXIDO FÉRRICO AMARILLO	0,08	0,08
TOTAL (mg)	196	196

* Añadido después de la granulación

(Ejemplo de ensayo 1)

15 50 mg de cada una de las sustancias ácidas usadas en los Ejemplos 1 a 11, el citrato de sodio dibásico usado en el Ejemplo comparativo 1 y el citrato de sodio usado en el Ejemplo comparativo 2 se pesaron y se disolvieron o suspendieron en 1950 µL de agua y se midió el pH de cada líquido obtenido (concentración: 2,5 %) con un pHmetro. Los resultados de las mediciones se presentan en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	SUSTANCIA ÁCIDA	pH
EJEMPLO 1	CLORHIDRATO DE ÁCIDO L-GLUTÁMICO	1,5
EJEMPLO 2	ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO	1,9
EJEMPLO 3	ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	2,1
EJEMPLO 4	ÁCIDO DL-MÁLICO	2,1
EJEMPLO 5	ÁCIDO FUMÁRICO	2,2
EJEMPLOS 7, 10 y 11	ÁCIDO ALGÍNICO	2,2
EJEMPLO 8	ÁCIDO L-ASPÁRTICO	2,8
EJEMPLO 9	ÁCIDO L-GLUTÁMICO	3,0
EJEMPLO 6	CITRATO DE SODIO MONOBÁSICO	3,7
EJEMPLO COMPARATIVO 1	CITRATO DE SODIO DIBÁSICO	5,1
EJEMPLO COMPARATIVO 2	CITRATO DE SODIO	8,2

(Ejemplo de ensayo 2)

Cada una de las composiciones (comprimidos) en los Ejemplos 2 a 6 y 11, y los Ejemplos comparativos 1 a 3 se colocó en un frasco de vidrio y se almacenó en estado abierto o estado sellado en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas. Después del almacenamiento, el contenido de ácido 7-((3S,4S)-3-aminometil-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Compuesto 3) y el contenido de Compuesto 1 se midieron mediante cromatografía líquida y el contenido de Compuesto 3 se representó como porcentaje basado en el contenido de Compuesto 1.

Condiciones de ensayo de la cromatografía líquida

Columna: una columna de separación en la que cada tubo de acero inoxidable con un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 150 mm se cargó con gel de sílice síilada con octadecilo de 3 µm para cromatografía líquida (GL Sciences Inc., Inertsil ODS-3).

Líquido A: un líquido en el que se disolvieron 2,16 g de 1-octanosulfonato de sodio en ácido fosfórico diluido (1→1000) en un volumen de 1000 mL.

Líquido B: metanol para cromatografía líquida

Envío de líquido: la proporción mixta de líquido A y líquido B se cambió para controlar el gradiente de concentración.

Detector: espectrofotómetro de absorción UV (longitud de onda de medición: 294 nm).

Tiempo de retención del Compuesto 3 con respecto al Compuesto 1: 0,69

Los resultados del ensayo de estabilidad de los Ejemplos 2 a 6 y 11, y los Ejemplos comparativos 1 a 3 se presentan en la Tabla 5. En los comprimidos que contienen una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior (Ejemplos 2 a 6 y 11), la producción de sustancia descompuesta tiende a suprimirse en comparación con el comprimido que contiene una sustancia ácida de pH superior a 4,0 (Ejemplo comparativo 1), el comprimido que no contiene una sustancia ácida (Ejemplo comparativo 3) y el comprimido que contiene una sustancia básica (Ejemplo comparativo 2). El efecto de estabilización es particularmente marcado en un comprimido después del almacenamiento en estado sellado. El efecto de estabilización del comprimido que contiene una sustancia ácida que tiene pH inferior es superior.

[Tabla 5]

	pH DE LA SUSTANCIA ÁCIDA O SUSTANCIA BÁSICA AÑADIDA	% DE CONTENIDO DE COMPUESTO 3 (DURANTE EL INICIO)	% DE CONTENIDO DE COMPUESTO 3 (DESPUÉS DEL ALMACENAMIENTO EN ESTADO ABIERTO)	% DE CONTENIDO DE COMPUESTO 3 (DESPUÉS DEL ALMACENAMIENTO EN ESTADO SELLADO)
EJEMPLO 2	1,9	N.D.	0,06	0,02
EJEMPLO 3	2,1	N.D.	0,09	0,03
EJEMPLO 4	2,1	N.D.	0,07	0,02
EJEMPLO 5	2,2	N.D.	0,13	0,05
EJEMPLO 11*	2,2	0,09	0,53	0,14
EJEMPLO 6	3,7	N.D.	0,46	0,19
EJEMPLO COMPARATIVO 1	5,1	N.D.	2,08	0,35
EJEMPLO COMPARATIVO 2	8,2	< 0,05	15,88	0,59
EJEMPLO COMPARATIVO 3	NINGUNO	N.D.	0,35	0,30

* En el Ejemplo 11, se usó el Compuesto 2 (cristal de tipo B).

(Ejemplo de ensayo 3) Observación del aspecto (inmediatamente después de la producción)

Los resultados de la observación del aspecto de los comprimidos de revestimiento obtenidos en los Ejemplos 1 a 9 se presentan en la Tabla 6.

[Tabla 6]

	SUSTANCIA ÁCIDA	pH	SOLUBILIDAD EN AGUA (20 °C)	PRESENCIA O AUSENCIA DE MOTEADOS
EJEMPLO 1	CLORHIDRATO DE ÁCIDO L-GLUTÁMICO	1,5	27,5 %	AUSENCIA
EJEMPLO 2	ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO	1,9	58,2 %	PRESENCIA
EJEMPLO 3	ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	2,1	59,2 %	PRESENCIA
EJEMPLO 4	ÁCIDO DL-MÁLICO	2,1	36,0 %	PRESENCIA
EJEMPLO 5	ÁCIDO FUMÁRICO	2,2	0,63 %	AUSENCIA
EJEMPLO 6	CITRATO DE SODIO MONOBÁSICO	3,7	5,4 %	AUSENCIA
EJEMPLO 7	ÁCIDO ALGÍNICO*	2,2	- **	AUSENCIA
EJEMPLO 8	ÁCIDO L-ASPÁRTICO*	2,8	0,4 %	AUSENCIA
EJEMPLO 9	ÁCIDO L-GLUTÁMICO*	3,0	0,75 %	AUSENCIA

* En los Ejemplos 7 a 9, también se usó dihidrogenocitrato de sodio además de las sustancias ácidas descritas en la Tabla 5.

** El ácido algínico apenas se disuelve en agua (Directorio de Excipientes Farmacéuticos 2007).

5

Como se observa a partir de la Tabla 6, cuando se usó una sustancia ácida que tenía una solubilidad en agua a 20 °C de más de 30 %, se generaron los moteados convexos confirmados en los Ejemplos 2 a 4 sobre la superficie del comprimido. Por el contrario, cuando se usó una sustancia ácida que tenía una solubilidad en agua a 20 °C de 30 % o menos, tal como clorhidrato de ácido L-glutámico, ácido fumárico, citrato de sodio monobásico, ácido algínico, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico, no se confirmó moteado sobre la superficie del comprimido. Las FIG. 3 a 11 presentan fotografías de los comprimidos de los Ejemplos 1 a 9 inmediatamente después de la producción. (Ejemplo 1: FIG. 3, Ejemplo 2: FIG. 4, Ejemplo 3: FIG. 5, Ejemplo 4: FIG. 6, Ejemplo 5: FIG. 7, Ejemplo 6: FIG. 8, Ejemplo 7: FIG. 9, Ejemplo 8: FIG. 10 y Ejemplo 9: FIG. 11).

10

(Ejemplo de ensayo 4) Observación del aspecto (después del almacenamiento durante 2 semanas)

15

Cada una de las composiciones en los Ejemplos 1 a 7, 9 y 11 se colocó en un frasco de vidrio y se almacenó en estado abierto en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas. Los resultados de la observación del aspecto después del almacenamiento durante 2 semanas se presentan en la Tabla 7.

[Tabla 7]

	SUSTANCIA ÁCIDA	pH	CAMBIO DE ASPECTO
EJEMPLO 1	CLORHIDRATO DE ÁCIDO L-GLUTÁMICO	1,5	PRESENCIA
EJEMPLO 2	ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO	1,9	PRESENCIA
EJEMPLO 3	ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	2,1	PRESENCIA
EJEMPLO 4	ÁCIDO DL-MÁLICO	2,1	PRESENCIA
EJEMPLO 5	ÁCIDO FUMÁRICO	2,2	AUSENCIA
EJEMPLO 6	CITRATO DE SODIO MONOBÁSICO	3,7	AUSENCIA
EJEMPLO 7*	ÁCIDO ALGÍNICO	2,2	AUSENCIA
EJEMPLO 9*	ÁCIDO L-GLUTÁMICO	3,0	AUSENCIA
EJEMPLO 11*	ÁCIDO ALGÍNICO	2,2	AUSENCIA

* En los Ejemplos 7, 9 y 11, también se usó dihidrogenocitrato de sodio además de las sustancias ácidas en la Tabla 7.

20

Como se observa a partir de la Tabla 7, cuando se usó una sustancia ácida de pH inferior a 2,2, el aspecto cambió después del almacenamiento en las condiciones antes descritas. Por el contrario, cuando se usó una sustancia ácida de pH 2,2 o superior, el aspecto no cambió. Por lo tanto, se puede entender que se use preferiblemente una sustancia ácida de pH 2,2 o superior.

25

Las FIG. 12 a 20 son fotografías de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1 a 7, 9 y 11 después del almacenamiento en condiciones de 60 °C y 90 % de HR durante 2 semanas. (Ejemplo 1: FIG. 12, Ejemplo 2: FIG. 13, Ejemplo 3: FIG. 14, Ejemplo 4: FIG. 15, Ejemplo 5: FIG. 16, Ejemplo 6: FIG. 17, Ejemplo 7: FIG. 18, Ejemplo 9: FIG.

19 y Ejemplo 11: FIG. 20).

Aplicabilidad industrial

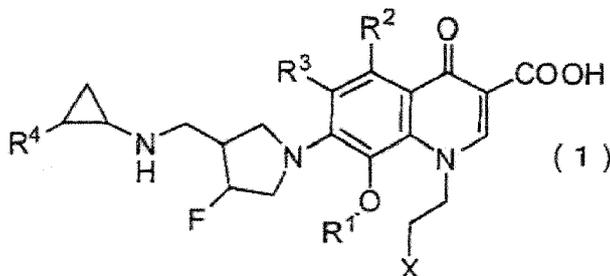
Cuando una composición farmacéutica sólida que contiene el compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo contiene un excipiente celulósico y una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior, se puede proporcionar la composición farmacéutica sólida en la que la descomposición del compuesto de fórmula (1) o la sal del mismo está suprimida.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende:

un compuesto representado por la fórmula general (1):



5 (en donde

R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono del cual uno o dos o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano,

R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

10 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y

X representa un átomo de halógeno)

o una sal del mismo;

un excipiente celulósico; y

15 una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior;

en donde el pH es un valor obtenido midiendo el pH del líquido a una concentración de 2,5 %, en el que se pesan y disuelven o suspenden 50 mg de la sustancia objetivo en 1950 µL de agua, con un pHmetro.

20 2. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que incluye, como sustancia ácida, una o dos o más clases de compuestos seleccionados del grupo que consiste en clorhidrato de ácido glutámico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, citrato de sodio monobásico, ácido glutámico, ácido aspártico y ácido algínico.

3. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en donde la sustancia ácida tiene una solubilidad en agua a 20 °C de 30 % o menos.

4. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1 o 3, en donde la sustancia ácida tiene un pH de 2,2 o superior y 4,0 o inferior.

25 5. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que incluye, como sustancia ácida, una o dos o más clases de compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido fumárico, citrato de sodio monobásico, ácido glutámico, ácido aspártico y ácido algínico.

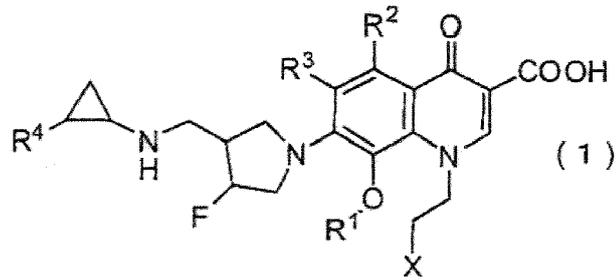
6. La composición farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el excipiente celulósico es celulosa cristalina.

30 7. La composición farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica sólida contiene un clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (1) como compuesto representado por la fórmula (1) o sal del mismo.

35 8. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, obtenida mezclando el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo, el excipiente celulósico y la sustancia ácida y granulando la mezcla obtenida mediante un método de granulación por vía seca.

9. Un método para producir una composición farmacéutica sólida, que comprende:

mezclar un compuesto representado por la fórmula general (1):



(en donde

R¹ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono del cual uno o dos o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo ciano,

5 R² representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y

X representa un átomo de halógeno)

10 o una sal del mismo,

un excipiente celulósico y

una sustancia ácida de pH 4,0 o inferior; y

granular la mezcla obtenida mediante un método de granulación por vía seca;

15 en donde el pH es un valor obtenido midiendo el pH del líquido a una concentración de 2,5 %, en el que se pesan y disuelven o suspenden 50 mg de la sustancia objetivo en 1950 µL de agua, con un pHmetro.

FIG. 1

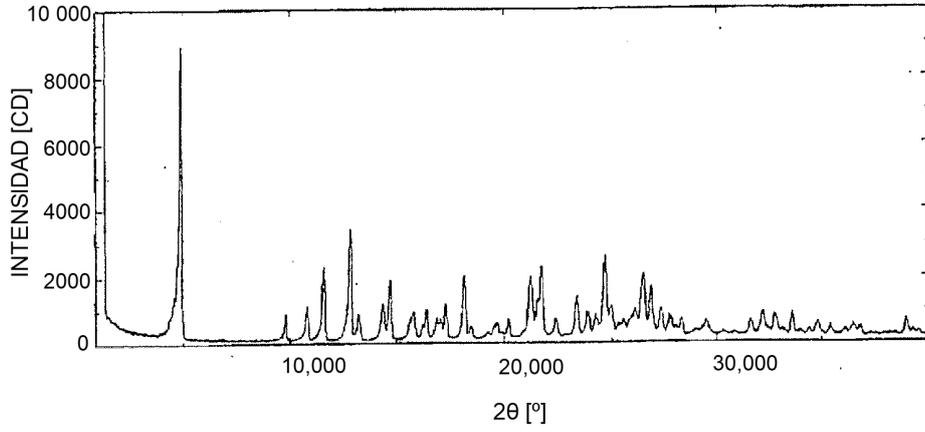


FIG. 2

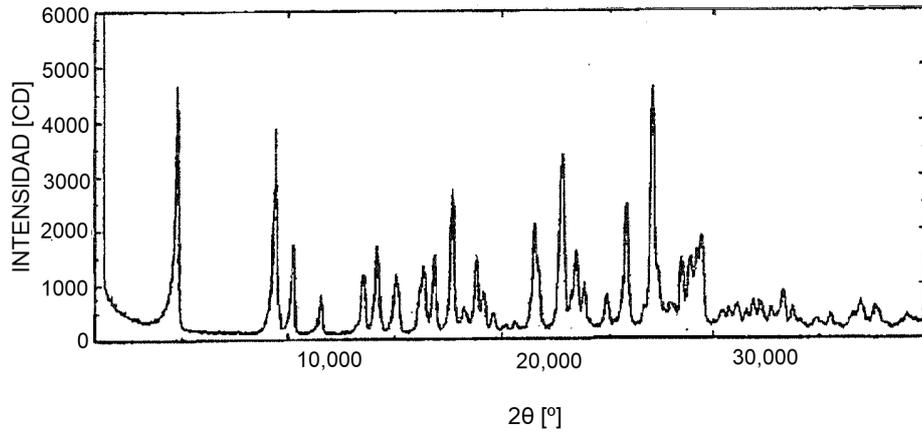


FIG.3

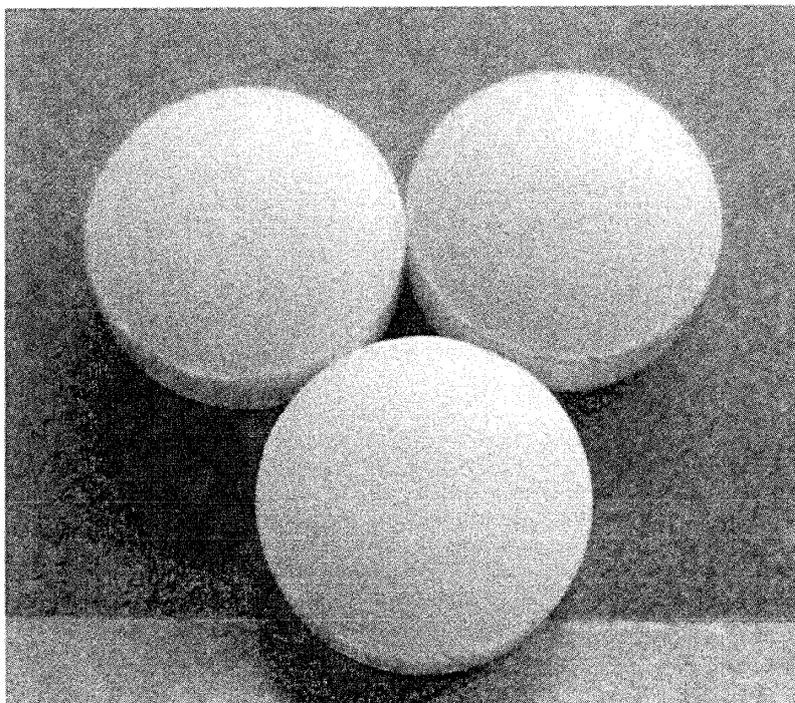


FIG.4

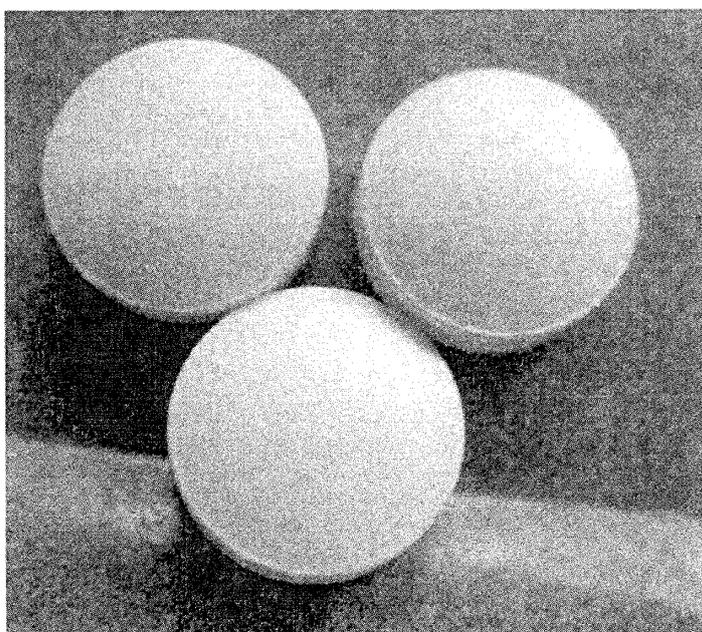


FIG.5

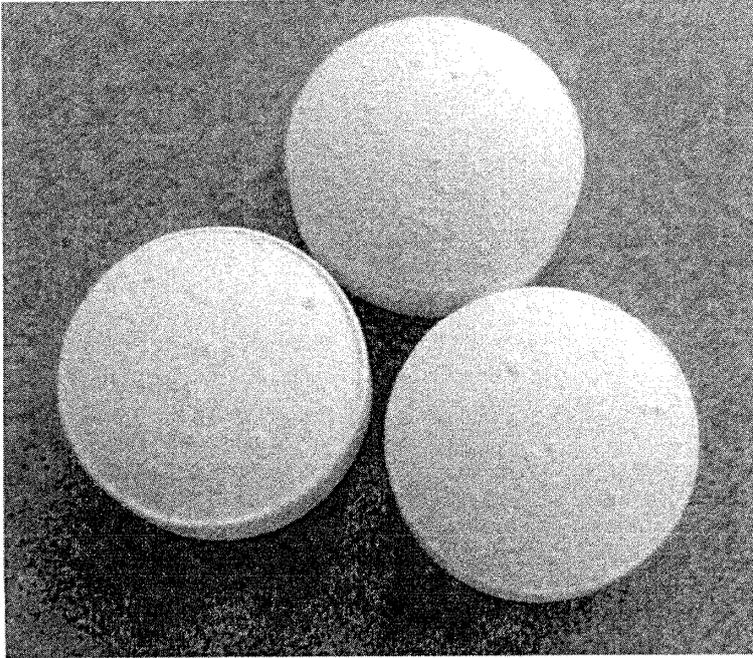


FIG.6

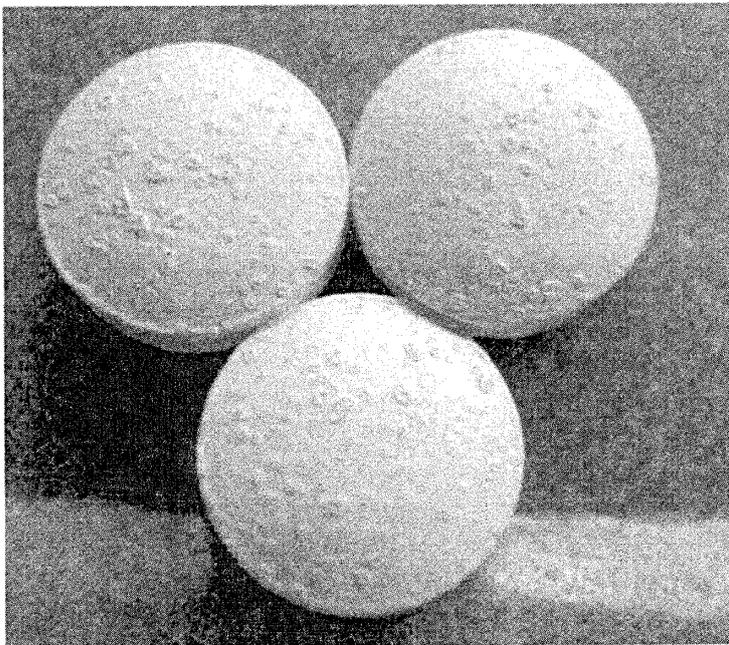


FIG.7

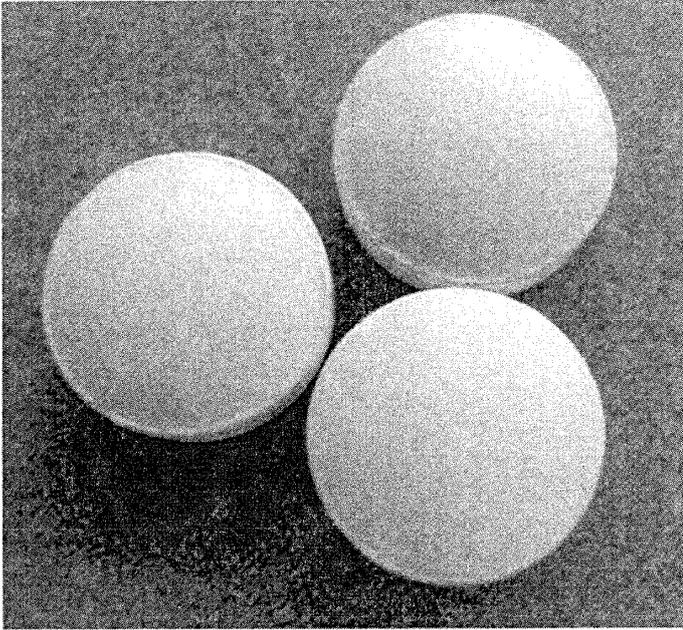


FIG.8

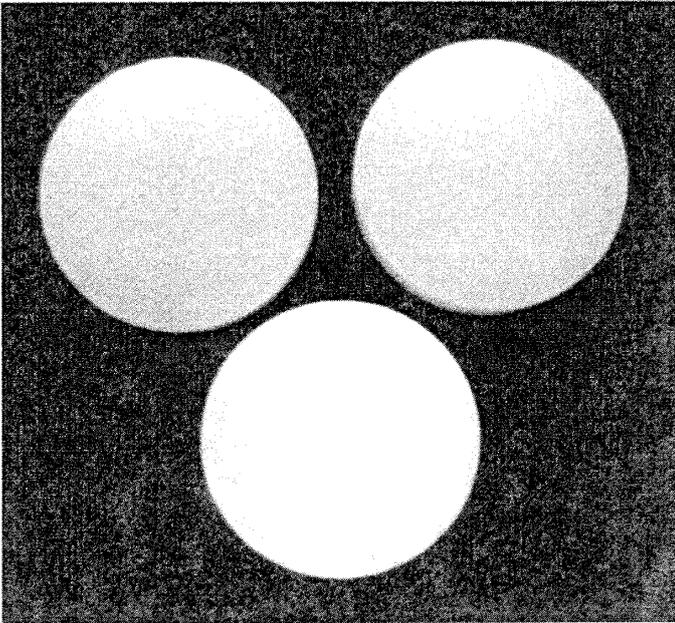


FIG.9

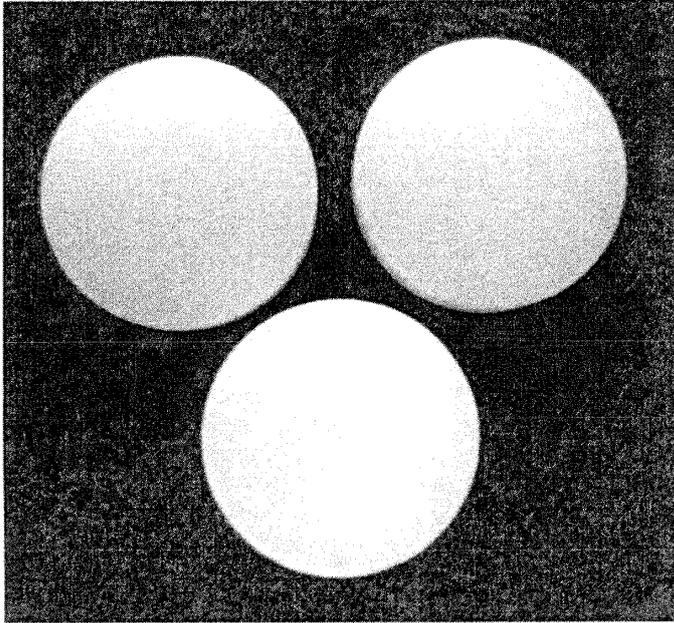


FIG.10

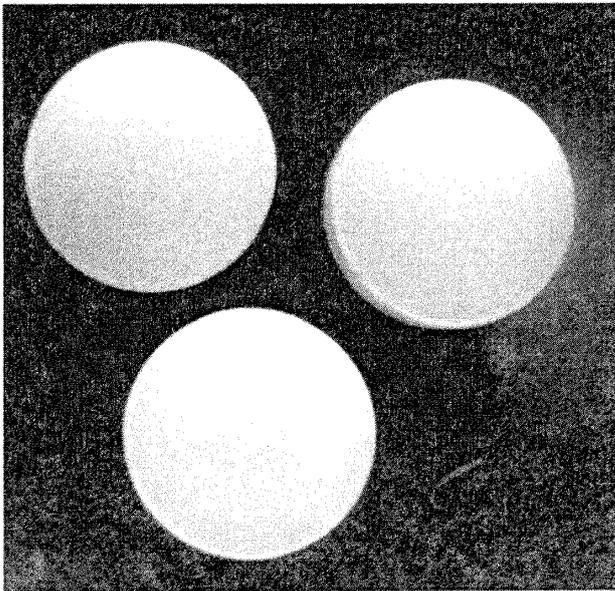


FIG.11

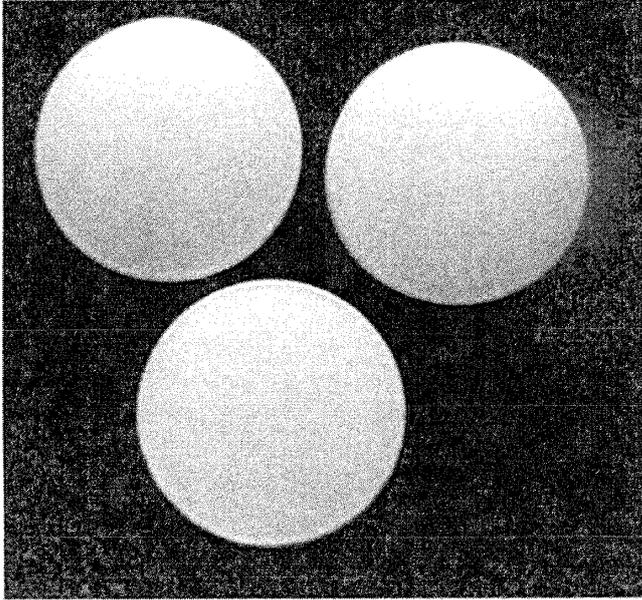


FIG.12

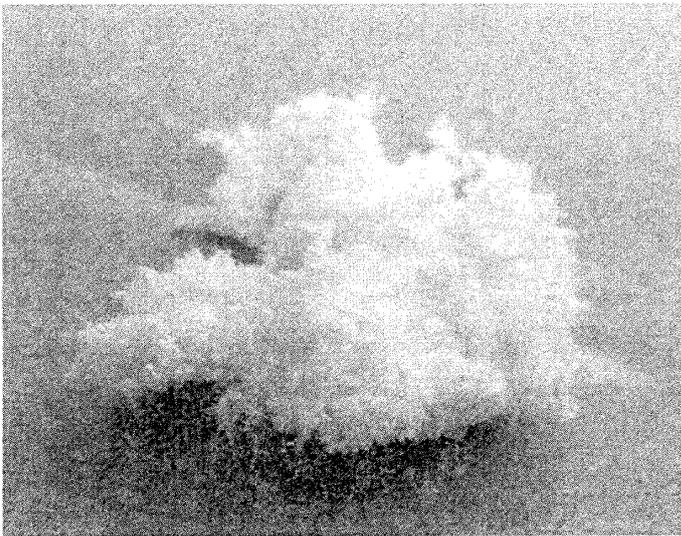


FIG.13

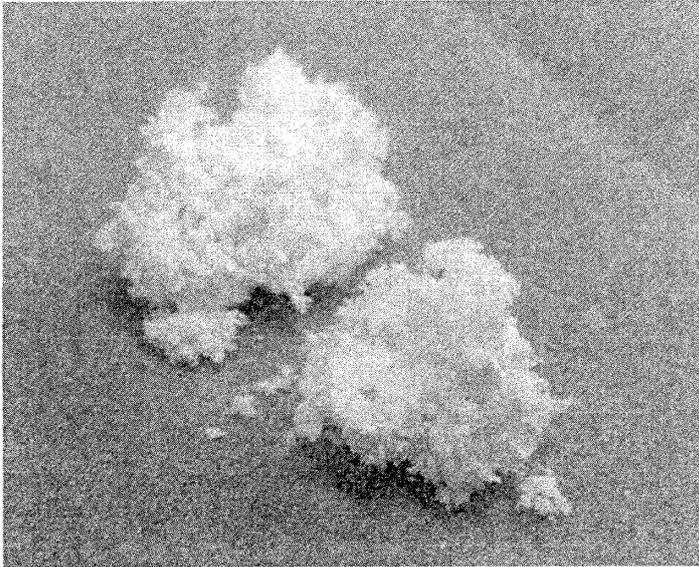


FIG.14



FIG.15

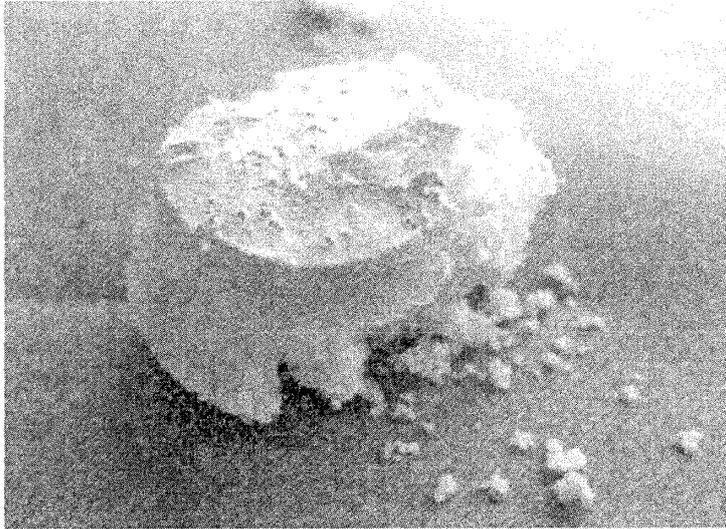


FIG.16

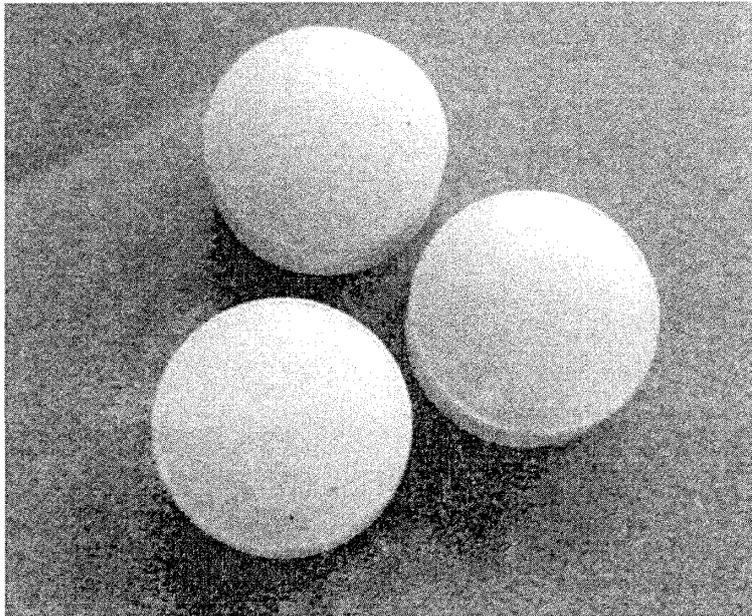


FIG.17

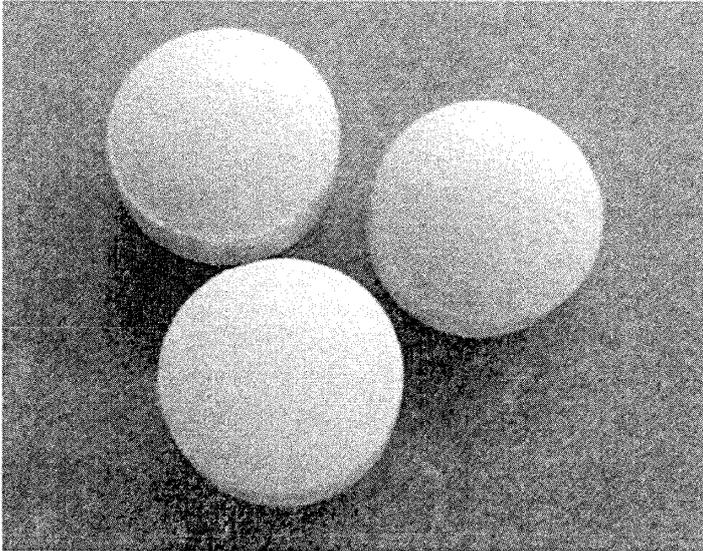


FIG.18

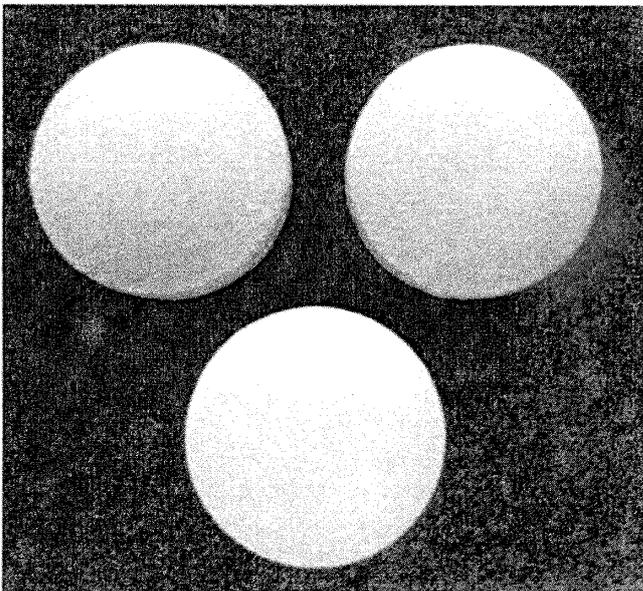


FIG.19

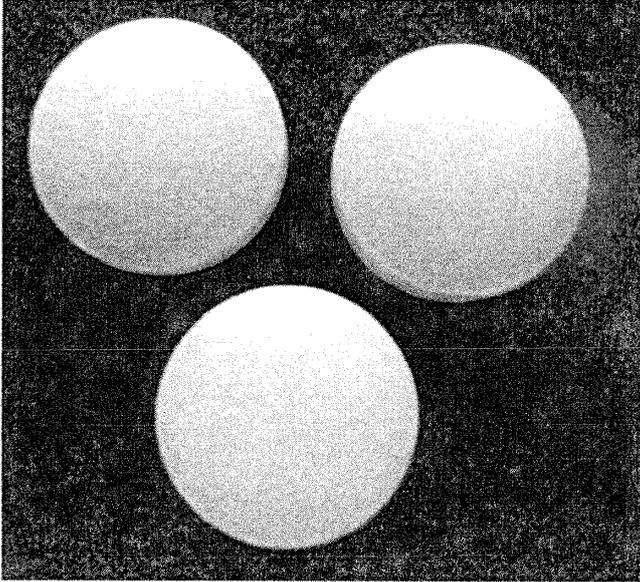


FIG.20

