

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 202**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 35/04	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 47/04	(2006.01)		
A61K 47/20	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61P 25/24	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2015** **PCT/JP2015/062520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015** **WO15163448**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2015** **E 15783124 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 3135287**

54 Título: **Preparado que contiene compuesto tetracíclico en alta dosis**

30 Prioridad:

25.04.2014 JP 2014092101

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

20.01.2025

73 Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.00%)
5-1, Ukima 5-chome
Kita-ku Tokyo 115-8543, JP

72 Inventor/es:

TOMIMATSU, TAKASHI;
OKAZAKI, KENSUKE;
OGAWA, YUMI y
YAMAMURA, TAKAHIRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 994 202 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

Preparado que contiene compuesto tetracíclico en alta dosis

Campo técnico

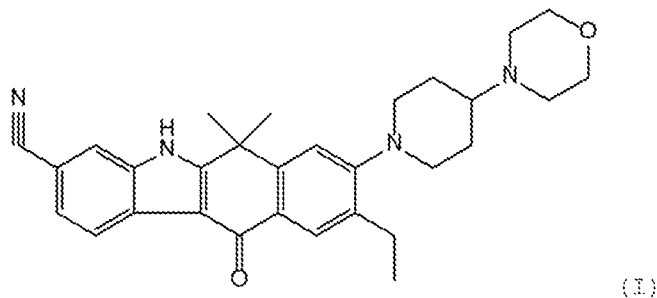
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, particularmente a una formulación oral de un compuesto tetracíclico, que es una sustancia que tiene una acción inhibidora de ALK, y otros.

Antecedentes de la técnica

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de la tirosina quinasa que pertenece a una familia de receptores de insulina (bibliografía no de patente 1, bibliografía no de patente 2). Se informa que la anomalía del gen de ALK provoca la producción de una quinasa anormal debido a una fusión con otro gen.

Como enfermedades que acompañan a anomalía de ALK, se conocen, por ejemplo, el cáncer y la metástasis del cáncer (bibliografía no de patente 1, bibliografía de patente 1); y depresión y disfunción cognitiva (bibliografía no de patente 2). Proporcionar un inhibidor de ALK significa proporcionar un agente terapéutico y profiláctico eficaz para estas enfermedades.

Como un compuesto que tiene una acción inhibidora de ALK, por ejemplo, se conoce un compuesto del nombre de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo representado por la fórmula (I) (bibliografía de patente 2, bibliografía de patente 3, bibliografía de patente 4).



Dicho compuesto químico se desarrolla deseablemente como una forma de dosificación oralmente disponible como un agente medicinal; sin embargo, si un agente medicinal puede desarrollarse o no como una formulación oral varía dependiendo de si la biodisponibilidad de una sustancia medicinal es alta o no. Un factor que influye en la biodisponibilidad es la solubilidad en agua de una sustancia medicinal. Generalmente, los compuestos menos solubles o insolubles en agua tienen una baja biodisponibilidad si se administran de manera oral. Mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente activo para así mejorar la absorbabilidad oral es importante para que el ingrediente activo muestre de manera estable su eficacia.

Mientras tanto, para aumentar el nivel en sangre de una sustancia medicinal menos soluble o insoluble en agua, aumentando así un efecto terapéutico, se considera que la sustancia medicinal se usa en una alta dosis. Sin embargo, para mejorar la conveniencia del paciente, se desea que se reduzca el número de pastillas por administración y las veces de administración de una formulación oral. Por consiguiente, se necesita desarrollar una formulación que contenga una gran cantidad de una sustancia medicinal por unidad.

Se ha presentado una composición en que el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está presente junto con un agente solubilizante (bibliografía de patente 4). Para mejorar la solubilidad y la absorbabilidad oral de un compuesto menos soluble o insoluble en agua, se presenta una composición que contiene un componente tal como un esteroide menos soluble en agua, un tensioactivo y un polímero orgánico y se obtiene por granulación húmeda en presencia de agua (bibliografía de patente 5).

Lista de citación

Bibliografía de patente

[Bibliografía de patente 1] Documento JP2009100783 (A)

[Bibliografía de patente 2] Patente japonesa núm. 4588121

[Bibliografía de patente 3] Patente japonesa núm. 4918630

[Bibliografía de patente 4] Patente japonesa abierta a inspección pública núm. 2012-126711

[Bibliografía de patente 5] Patente japonesa abierta a inspección pública núm. 2008-280352

[Bibliografía no de patente]

[Bibliografía no de patente 1] Nature, vol. 448, páginas 561-566, 2007

[Bibliografía no de patente 2] Neuropsychopharmacology, vol. 33, páginas 685-700, 2008

Compendio de la invención

- 5 Los actuales inventores encontraron, en un proceso de disolución de una formulación que contenía una gran cantidad del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, un fenómeno donde el compuesto o una sal del mismo se agrega y no colapsa, disminuyendo así la solubilidad del compuesto. Los presentes inventores realizaron estudios intensivos para resolver el problema. Como resultado, encontraron que si se forman gránulos formados de compuesto menos soluble o insoluble en agua representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y se usan junto con un agente desintegrante, se puede obtener una formulación con solubilidad satisfactoria que contiene una gran cantidad del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo.

Los presentes inventores también encontraron que un proceso para producir laurilsulfato sódico que sirve como un tensioactivo influye en la solubilidad de un compuesto menos soluble o insoluble en agua.

- 15 Los presentes inventores realizaron además estudios basados en estos descubrimientos y consiguieron la presente invención.

Medios para resolver los problemas

Más específicamente, la presente invención es como se define en las reivindicaciones anexas.

Más específicamente, la presente invención es como sigue:

- (1-38) Una formulación farmacéutica como se define en las reivindicaciones 1 a 3 y 6 anexas.
- 20 (2-9) La formulación según cualquiera de lo anterior, en donde el gránulo contiene un agente desintegrante en él.
- (2-10) La formulación según cualquiera de lo anterior,
- (i) Que comprende un gránulo que contiene el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y un agente desintegrante, y (ii) el agente desintegrante.
- 25 (2-13) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el agente desintegrante contenido en el gránulo es carmelosa de calcio.
- (2-15) La formulación según cualquiera de los anteriores que comprende (i) un gránulo que contiene el compuesto representado en la fórmula (I) o una sal del mismo, un agente desintegrante y un agente solubilizante y (ii) el agente desintegrante.
- (2-18) La formulación según lo anterior, en donde el laurilsulfato sódico se obtiene por cristalización.
- 30 (2-19) La formulación según lo anterior, en donde el laurilsulfato sódico es un cristal de 1/8 de hidrato.
- (2-20) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde la relación en peso del compuesto representado por la fórmula (I) al agente solubilizante es 100:2 a 100:60.
- (2-21) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde la relación en peso del compuesto representado por la fórmula (I) al agente solubilizante es 100:2 a 100:30.
- 35 (2-22) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo se obtiene por granulación húmeda.
- (2-23) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 150 μm o más.
- (2-24) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 180 μm o más.
- 40 (2-25) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 200 μm o más.
- (2-26) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 250 μm o más.
- 45 (2-27) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 1 mm o menos.

(2-28) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde la densidad aparente del gránulo es 0,5 g/ml o más y la densidad del material asentado es 0,6 g/ml o más.

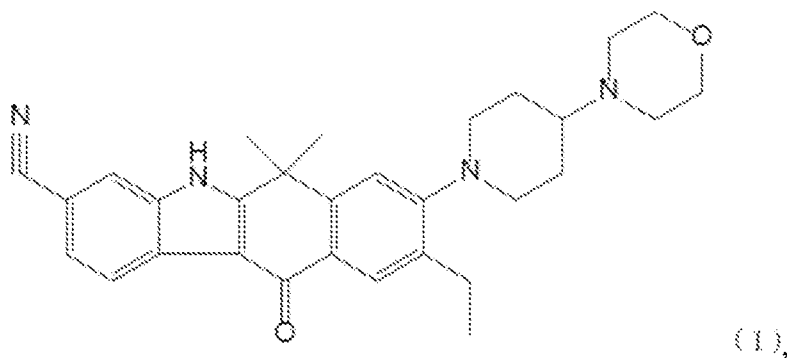
(2-29) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es un monohidrocloruro del compuesto representado por la fórmula (I).

5 (2-30) La formulación según (2-29), en donde el monohidrocloruro del compuesto representado por la fórmula (I) es un cristal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo en que un pico está presente en un ángulo de difracción (2 θ) cerca de 8,4°, 14,0°, 16,7°, 18,8° y 23,3°.

10 (2-35) La formulación según cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 20 a 70 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de la formulación.

(2-36) La formulación farmacéutica según lo anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 35 a 60 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de los componentes que están contenidos en la cápsula.

15 (3-1) Además, la presente invención proporciona un método para producir una formulación mejorada en solubilidad de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende (i) granular un gránulo que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y (ii) mezclar un agente desintegrante y opcionalmente otros aditivos como aditivos externos.



Como se define en las reivindicaciones anexas 4 y 5.

20 (3-3) El método según lo anterior, en donde el volumen del agente desintegrante (ii) pasa a ser 2,5 veces o más cuando se añaden 20 ml del 1^{er} fluido para la prueba de disolución definida en 16^a edición de la farmacopea japonesa por 1,0 g del agente desintegrante.

(3-5) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 150 μ m o más y 1 mm o menos.

25 (3-6) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 180 μ m o más y 1 mm o menos.

(3-7) El método según cualquiera de los anteriores, en donde la densidad aparente del gránulo es 0,5 g/ml o más y la densidad del material asentado es 0,6 g/ml o más.

(3-8) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo (i) contiene un agente desintegrante en él.

30 (3-10) El método según lo anterior, en donde el volumen del agente desintegrante (ii) pasa a ser 2,5 veces o más cuando se añaden 20 ml del 1^{er} fluido para la prueba de la disolución definida en la 16^a edición de la farmacopea japonesa por 1,0 g del agente desintegrante.

(3-13) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el agente solubilizante es laurilsulfato sódico obtenido por cristalización.

35 (3-14) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el laurilsulfato sódico es NIKKOL SLS.

(3-15) El método según cualquiera de los anteriores, en donde una relación en peso del compuesto representado por la fórmula (I) al agente solubilizante es 100:2 a 100:60.

(3-16) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el gránulo contiene un ligante en él.

(3-17) El método según (3-15), en donde el ligante es hidroxipropilcelulosa.

(3-18) El método según cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 20 a 70 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de la formulación.

5 (3-20) El método según cualquiera de los anteriores, en donde la tasa de disolución del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es 65 % o más a los 75 minutos después del inicio de una prueba de disolución a 37 °C.

(3-21) Una formulación producida por el proceso según cualquiera de los anteriores.

Breve descripción de los dibujos

10 [FIG. 1] La FIG. 1 es un gráfico que muestra los resultados de medida de la difracción de rayos X de polvos del cristal de forma I.

[FIG. 2] La FIG. 2 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 1 a 4 y 7 en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

[FIG. 3] La FIG. 3 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 1 y 4 a 7 en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

15 [FIG. 4] La FIG. 4 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 8 y 9 en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

[FIG. 5] La FIG. 5 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 10 a 14 en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

20 [FIG. 6] La FIG. 6 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 10 y 15 a 20 (FIG. 6-1) y los ejemplos 10 y 21 a 25 (FIG. 6-2) en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

[FIG. 7] La FIG. 7 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 26 y 27 en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

25 [FIG. 8] La FIG. 8 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los ejemplos 28 y 29 en la prueba de disolución mediante el método de paleta (100 rotaciones/minuto) según la farmacopea japonesa.

Modo de llevar a cabo la invención

30 En la presente invención, el (los) "gránulo(s)" se refiere a grano(s) que tiene(n) casi una forma y tamaño uniforme, que se obtiene(n) granulando una materia prima en el estado de polvo, agregado, disolución o líquido fundido por medio de p. ej., granulación húmeda, granulación seca o granulación con calor. Como el equipo usado para la preparación del gránulo, es preferible un granulador de alta cizalladura a un mortero desde la perspectiva de la elución. Téngase en cuenta que los gránulos pueden cambiar de tamaño y forma en un proceso (p. ej., etapa de fabricación de comprimidos) para obtener una formulación de la presente invención.

35 El diámetro medio de partícula de los gránulos de la presente invención es, por ejemplo, 150 µm o más, preferiblemente, 180 µm o más, más preferiblemente, 200 µm o más y más preferiblemente 250 µm o más, y especialmente preferiblemente, 300 µm o más. El límite superior del diámetro medio de partícula de los gránulos, que no está particularmente limitado, es, por ejemplo, 1 mm.

40 El diámetro medio de partícula se obtiene realizando las siguientes etapas: (i) alimentar una sustancia granulada muestreada en la parte superior de los tamices apilados de diferentes tamaños de malla (tamaño de malla: 850, 500, 355, 250, 180, 106, 75, 53, 0 µm), (ii) agitar los tamices durante 3 minutos, (iii) medir los pesos de sustancias granuladas que quedan en los tamices individuales, (iv) calcular el diámetro de partícula de los gránulos que tienen un porcentaje acumulativo de 50 % por medio de la aproximación de distribución normal logarítmica a partir del tamaño de malla del tamiz y el porcentaje de peso acumulativo por debajo del tamaño. Si la sustancia granulada contiene más del 10 % en peso de gránulos que tienen un diámetro de partícula de más de 850 µm, el diámetro medio de partícula se obtiene calculando un diámetro de partícula del gránulo que tiene un porcentaje acumulativo del 50 % por medio de la aproximación de la distribución de Rosin-Rammler a partir del tamaño de malla del tamiz y el porcentaje de peso acumulativo por encima del tamaño.

45 El gránulo de la presente invención tiene preferiblemente una densidad aparente de 0,5 g/ml o más y una densidad del material asentado de 0,6 g/ml o más, y más preferiblemente tienen una densidad aparente de 0,6 g/ml o más y una densidad del material asentado de 0,7 g/ml o más. El límite superior de una densidad aparente y una densidad del material asentado no está limitado, pero preferiblemente es 1,0 g/ml. La densidad aparente y la densidad del material asentado se miden según los métodos de prueba descritos en la 16ª edición de la farmacopea japonesa.

En la presente invención, la “granulación húmeda” se refiere a un método para granular el polvo mientras se añade, se pulveriza o se extiende agua o una mezcla de disolución de agua y p. ej., alcohol que sirve como un disolvente de granulación.

5 El tamaño del diámetro de partícula de los gránulos puede ajustarse aumentando o disminuyendo la cantidad de agua o mezcla de disolución usada durante el proceso de granulación húmeda.

La composición farmacéutica o formulación farmacéutica de la presente invención es una composición o una formulación que comprende (i) un gránulo que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y (ii) un agente desintegrante y que tiene una solubilidad satisfactoria como se define en las reivindicaciones 1 a 3 y 6 anexas.

10 El agente desintegrante (ii) se refiere a uno que se añade como un aditivo externo. El “agente desintegrante” en la presente invención es un componente que facilita la rápida desintegración de una formulación sólida tomada de manera oral. En la presente memoria, el “aditivo externo” y “componente externo” se refieren a aditivos añadidos externamente a los gránulos. Como el aditivo, pueden añadirse además opcionalmente otros distintos del agente desintegrante, aditivos como un lubricante y un fluidizador.

15 Ejemplos generales del agente desintegrante incluyen glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, carmelosa de calcio, carbonato de hidrógeno y sodio, almidón pregelatinizado, cloruro sódico, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, celulosa cristalina, anhídrido silícico, carmelosa, etc. El volumen del agente desintegrante pasa preferiblemente a ser más de 2,5 veces, y más preferiblemente, a más de 5 veces cuando se añaden 20 ml del 1^{er} fluido para la prueba de disolución definida en la 16^a edición de la farmacopea japonesa por 1,0 g del agente desintegrante.

20 El agente desintegrante (ii) según la presente invención es carmelosa de calcio.

25 La cantidad del agente desintegrante (ii) es 10 % en peso o más en base a la cantidad total de la composición o formulación de la presente invención. El límite superior de la cantidad usada es 25 % en peso. Téngase en cuenta que, si la formulación de la presente invención es una formulación que tiene una película de recubrimiento tal como una cápsula, la cantidad usada se refiere a la cantidad usada en base a la cantidad total de los componentes a cubrir con la película de recubrimiento (o la cantidad total de los componentes a poner en una cápsula).

En la presente invención, el gránulo (i) puede contener diversos tipos de aditivos distintos del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo.

30 En un aspecto de la presente invención, el gránulo (i) contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, un agente desintegrante, un agente solubilizante, un excipiente y un ligante. El gránulo puede contener además uno o más aditivos seleccionados de un lubricante, un agente de recubrimiento, un estabilizante, un agente aromatizante y un diluyente.

35 Los ejemplos del agente desintegrante que se contiene en el gránulo (i) incluyen glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, carmelosa de calcio, carbonato de hidrógeno y sodio, almidón pregelatinizado, cloruro sódico, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, celulosa cristalina, anhídrido silícico y carmelosa. El agente desintegrante preferible es tal que el volumen del agente desintegrante preferiblemente pasa a ser más de 2,5 veces, y más preferiblemente, más de 5 veces cuando se añaden 20 ml de 1^{er} fluido para la prueba de disolución definida en la 16^a edición de la farmacopea japonesa por 1,0 g del agente desintegrante. Los ejemplos de agente de disolución preferible incluyen hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, carmelosa de calcio, glicolato de almidón sódico y almidón pregelatinizado, etcétera.

40 El término “agente solubilizante” se refiere a un tensioactivo, un polímero orgánico o un modificador de pH.

El término “tensioactivo” se refiere a una sustancia que tiene un grupo hidrófilo junto con un grupo hidrófobo en una molécula. Ejemplos generales del tensioactivo incluyen un tensioactivo iónico y un tensioactivo no iónico.

45 El término “tensioactivo iónico” se refiere a un tensioactivo iónico que se ioniza en iones (átomos o grupos atómicos cargados) cuando se disuelve en agua. El término tensioactivo iónico se clasifica además en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico y un tensioactivo anfótero dependiendo de la carga del ion a producir.

50 Ejemplos generales del tensioactivo no iónico incluyen tensioactivos de éster de azúcar tales como un éster de ácido graso de sorbitano (C12-18), un éster de ácido graso de sorbitano (C12-18) POE y éster de ácido graso de sacarosa; tensioactivos de éster de ácido graso tales como un éster de ácido graso (C12-18) POE, un éster de ácido de resina POE y un diéster de ácido graso (C12-18) POE; tensioactivos con base de alcohol tales como un éter alquílico (C12-18) POE; tensioactivos de fenol alquílico tales como un éter alquil (C8-12) fenílico POE, un éter dialquil (C8-12) fenílico POE y un condensado de formalina de éter alquil (C8-12) fenílico POE; tensioactivos de polímero de bloque de polioxitileno-polioxiopropileno tal como un polímero de bloque de polioxitileno-polioxiopropileno y un éter de polímero de bloque de polioxitileno-polioxiopropileno alquílico (C12-18); tensioactivos de alquilamina tal como una alquilamina (C12-18) POE y una amida de ácido graso (C12-18) POE; tensioactivos de bisfenol tal como un éter bisfenílico de

ácido graso POE; tensioactivos aromáticos policíclicos tales como un éter bencilfenílico (o fenilfenílico) POA y un éter estilifenílico (o fenilfenílico) POA; tensioactivos de silicio y flúor tipo éter y éster POE; y tensioactivos de aceite vegetal tal como aceite de ricino POE y aceite de ricino hidrogenado POE. Preferiblemente se mencionan, p. ej., estearato de polioxilo 40, trioleato de sorbitano, polioxietileno (105) y polioxipropileno (5) glicol, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60, aceite de ricino de polioxilo 35 y laurumacrogol.

Los ejemplos generales del tensioactivo aniónico incluyen tensioactivos de sulfato tales como un sulfato de alquilo (C12-18, Na, NH₄, alcanolamina), un sulfato de éter alquílico POE (C12-18, Na, NH₄, alcanolamina), sulfato de éter alquilfenílico POE (C12-18, NH₄, alcanolamina, Ca), un sulfato de éter bencil (o estilil) fenílico (o fenilfenílico) POE (Na, NH₄, alcanolamina), un sulfato de polímero de bloque de polioxietileno y de polioxipropileno (Na, NH₄, alcanolamina); tensioactivos de sulfonato tales como un sulfonato de parafina (alcano) (C12-22, Na, Ca, alcanolamina), un AOS (C14-16, Na, alcanolamina), un sulfosuccinato de dialquilo (C8-12, Na, Ca, Mg), un sulfonato de alquilbenceno (C12, Na, Ca, Mg, NH₄, alquilamina, alcano, amina, ciclohexilamina), un sulfonato de mono o dialquil (C3-6) naftaleno (Na, NH₄, alcanolamina, Ca, Mg), un condensado de sulfonato de naftaleno-formalina (Na, NH₄), un disulfonato de éter alquil (C8-12) difenílico (Na, NH₄), un sulfonato de lignina (Na, Ca), un sulfonato de éter alquil (C8-12) fenílico POE (Na) y un semiéster de ácido éter alquílico (C12-18) sulfocínico POE (Na); tensioactivos de ácido carboxílico tales como una sal de ácido graso (C12-18, Na, K, NH₄, alcanolamina), un sarcosinato de ácido de N-metil-graso (C12-18, Na) y un resinato (Na, K); y tensioactivos de fosfato tales como fosfato de éter alquílico (C12-18) POE (Na, alcanolamina), fosfato de éter mono o dialquil (C8-12) fenílico POE (Na, alcanolamina), un fosfato de éter fenílico (o fenilfenílico) bencilado (o estililado) POE (Na, alcanolamina), un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (Na, alcanolamina), una fosfatidilcolina-fosfatidiletanolamina (lecitina) y un fosfato de alquilo (C8-12). Preferiblemente, p. ej., se mencionan sulfatos de monoalquilo tales como laurilsulfato sódico, tetradecilsulfato sódico, hexadecilsulfato sódico, y octadecilsulfato sódico, sulfosuccinato dioctilsódico, lauroilsarcosinato sódico y dodecylbencenosulfonato sódico.

El término "polímero orgánico" se refiere a una sustancia que tiene carbono como un esqueleto principal y un peso molecular de 10.000 o más. Ejemplos del polímero orgánico incluyen proteínas y polisacáridos derivados de animales y plantas, y resinas sintéticas.

Ejemplos generales del polímero orgánico incluyen polisacáridos tales como hidroxipropilcelulosa (en adelante también denominados como HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, alginatos de propilenglicol, agar en polvo, goma guar, zeína e hidroxietilmetilcelulosa; resinas sintéticas tales como un polímero de carboxivinilo, un poli(alcohol vinílico), una resina de acetato de vinilo y un sulfonato de poliestireno sódico; y fosfoproteínas tales como caseína y caseína sódica.

De los polímeros orgánicos, un polímero que tiene una solubilidad al agua de 1 g/100 g o más se denomina un polímero soluble en agua. Ejemplos generales de los mismos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, alginato de propilenglicol, caseína sódica, un polímero de carboxivinilo, agar en polvo, goma guar, copovidona, hidroxietilmetilcelulosa y un poli(alcohol vinílico).

De los polímeros orgánicos, un polímero disuelto en condiciones ácidas (pH de los jugos gástricos, 1,2 a 3,5) se denomina un polímero gastrosoluble; mientras que un polímero disuelto rápidamente en el pH intestinal (6 a 8) se denomina un polímero entérico. Ejemplos generales del polímero gastrosoluble incluyen un copolímero E de metacrilato de aminoalquilo y un acetato de polivinil acetal dietilamino. Los ejemplos del polímero entérico incluyen un copolímero LD de ácido metacrílico (emulsión), copolímero S de ácido metacrílico, shellac purificado, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa (celefato), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, caseína y zeína.

El término "modificador de pH" se refiere a una sustancia que controla el pH de una disolución añadiendo un agente ácido o un agente alcalino para mejorar la solubilidad de un compuesto menos soluble o insoluble en agua. El modificador de pH se selecciona apropiadamente de acuerdo con la característica de una sustancia a solubilizar. Por ejemplo, en el caso de un compuesto básico y menos soluble o insoluble en agua, la solubilidad puede mejorarse a menudo si un agente ácido se añade para cambiar el pH para que sea ácido.

Los ejemplos del modificador de pH incluyen ácido adípico, ácido cítrico, citrato trisódico, ácido glucónico, gluconato de sodio, gluconodeltalactona, gluconato de potasio, ácido succínico, succinato monosódico, succinato disódico, acetato sódico, ácido L-tartárico, L-tartrato de hidrógeno y potasio, L-tartrato sódico, ácido DL-tartárico, DL-tartrato de hidrógeno y potasio, DL-tartrato sódico, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio (anhidro), carbonato sódico, dióxido de carbono, ácido láctico, lactato sódico, ácido acético glacial, pirofosfato de dihidrógeno y disodio, ácido fumárico, fumarato monosódico, ácido DL-málico, DL-malato sódico, ácido fosfórico, fosfato de dihidrógeno y potasio, fosfato de dihidrógeno y sodio, fosfato de hidrógeno y dipotasio y fosfato de hidrógeno y disodio.

Preferiblemente, puede mencionarse que el modificador de pH es un agente ácido tal como ácido adípico, ácido cítrico, ácido glucónico, gluconodeltalactona, ácido succínico, ácido L-tartárico, ácido DL-tartárico, dióxido de carbono, ácido láctico, ácido acético glacial, ácido fumárico, ácido DL-málico y ácido fosfórico.

Generalmente, dos tipos o más de agentes solubilizantes pueden usarse combinándolos en una relación apropiada.

Los agentes solubilizantes preferibles son como sigue:

Ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearilfumarato sódico, copolímero LD de ácido metacrílico, metilcelulosa, laurilsulfato sódico, estearato de polioxilo 40, shellac purificado, deshidroacetato sódico, ácido fumárico, ácido DL-málico, estearato de L-ascorbilo, L-asparagina ácida, ácido adípico, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, alginato de propilenglicol, caseína, caseína sódica, un polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, agar en polvo, goma guar, ácido succínico, copolividona, ftalato de acetato de celulosa, ácido tartárico, sulfosuccinato dioctilsódico, zeína, leche desnatada en polvo, trioleato de sorbitano, ácido láctico, lactato de aluminio, palmitato de ascorbilo, hidroxietilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60, aceite de ricino de polioxilo 35, poli(4-estirenosulfonato sódico), acetato de polivinilacetaldietilamino, poli(alcohol vinílico), ácido maleico, copolímero S de ácido metacrílico, lauromacrogol, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, ácido fosfórico, fosfato de dihidrógeno y calcio, dodecibencenosulfonato sódico, un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, lauroilsarcosinato sódico, acetiltriptófano, metilsulfato sódico, etilsulfato sódico, butilsulfato sódico, octilsulfato sódico, decilsulfato sódico, tetradecilsulfato sódico, hexadecilsulfato sódico y octadecilsulfato sódico.

Agentes solubilizantes más preferibles son generalmente como sigue:

Ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero LD de ácido metacrílico, metilcelulosa, laurilsulfato sódico, shellac purificado, deshidroacetato sódico, ácido fumárico, ácido DL-málico, estearato de L-ascorbilo, L-asparagina ácida, ácido adípico, alginato de propilenglicol, caseína, caseína sódica, carboximetilcelulosa, ácido succínico, copolividona, sulfosuccinato dioctilsódico, ácido láctico, lactato de aluminio, palmitato de ascorbilo, hidroxietilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60, aceite de ricino de polioxilo 35, poli(4-estirenosulfonato sódico), acetato de polivinilacetaldietilamino, poli(alcohol vinílico), copolímero S de ácido metacrílico, lauromacrogol, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, dodecibencenosulfonato sódico, un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, acetiltriptófano, decilsulfato sódico, tetradecilsulfato sódico y octadecilsulfato sódico.

Generalmente, los agentes solubilizantes preferibles adicionales son como sigue:

Ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero LD de ácido metacrílico, metilcelulosa, laurilsulfato sódico, shellac purificado, deshidroacetato sódico, ácido fumárico, ácido DL-málico, L-asparagina ácida, ácido adípico, alginato de propilenglicol, caseína sódica, carboximetilcelulosa, ácido succínico, copolividona, sulfosuccinato dioctilsódico, ácido láctico, lactato de aluminio, hidroxietilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(4-estirenosulfonato sódico), acetato de polivinilacetaldietilamino, copolímero S de ácido metacrílico, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio y un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

Según la presente invención, el gránulo contiene laurilsulfato sódico como el agente solubilizante.

El contenido del agente solubilizante en la composición o formulación de la presente invención es preferiblemente 2 % en peso a 60 % en peso, más preferiblemente, 20-60 % en peso, en base al compuesto representado por la fórmula (I) (forma libre).

En la presente invención, es más preferible obtener un cristal de laurilsulfato sódico mediante cristalización más que por pulverización seca. Téngase en cuenta que como un polimorfismo cristalino del laurilsulfato sódico, se conocen un monohidrato, un ½ hidrato, un 1/8 de hidrato y un no solvato (Journal of Crystal Growth 263 (2004) 480-490). Puede usarse cualquiera de los cristales en la composición o formulación de la presente invención.

Ejemplos del excipiente que puede estar contenido en el gránulo (i) de la presente invención incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de harina de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado y almidón poroso; azúcar o alcoholes de azúcar tales como hidrato de lactosa, fructosa, glucosa, manitol y sorbitol; y fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa cristalina, carbonato de calcio precipitado y silicato de calcio. Ejemplos de excipiente preferible pueden incluir almidones tales como almidón, almidón de patata y almidón de maíz; hidrato de lactosa, celulosa cristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro, y el excipiente más preferible es hidrato de lactosa. La cantidad de excipiente que se usa en la presente invención es preferiblemente 5 a 60 partes en peso, y más preferiblemente, 5 a 45 partes en peso en base a 100 partes en peso de la composición o formulación.

Ténganse en cuenta que si la formulación de la presente invención es una formulación que tiene una película de recubrimiento como una cápsula, la cantidad usada se refiere a la cantidad usada en base a la cantidad total de componentes a cubrir con la película de recubrimiento (o la cantidad total de los componentes a poner en una cápsula).

Ejemplos del ligante que puede estar contenido en el gránulo (i) de la presente invención pueden incluir hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares como se menciona en el excipiente. Ejemplos específicos del ligante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona) y goma arábiga en polvo, y el ligante preferible es hidroxipropilcelulosa. La cantidad de ligante usada es preferiblemente 0,1 a 50 partes en peso, más preferiblemente 0,5 a 40 partes en peso y aún más preferiblemente 0,5 a 10 partes en peso en base a 100 partes en peso de la composición o formulación.

Téngase en cuenta que si la formulación de la presente invención es una formulación que tiene una película de recubrimiento como una cápsula, la cantidad usada se refiere a la cantidad usada en base a la cantidad total de los componentes a cubrir con la película de recubrimiento (o la cantidad total de los componentes a poner en una cápsula).

5 Ejemplos de lubricantes preferibles que pueden estar contenidos en el gránulo (i) de la presente invención incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa y estearilfumarato sódico.

Ejemplos del estabilizante que puede estar contenido en el gránulo (i) de la presente invención pueden incluir para-oxibenzoatos tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio, fenoles tales como fenol y cresol, timerosal, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

10 Ejemplos del agente aromatizante que puede estar contenido en el gránulo (i) de la presente invención pueden incluir un edulcorante, un acidulante y una fragancia normalmente usada.

15 El gránulo (i) de la presente invención se produce granulando una composición que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, y opcionalmente, aditivo(s) tal(es) como un agente desintegrante, un agente solubilizante, un excipiente, un lubricante, un agente de recubrimiento, un ligante, un estabilizante, un agente aromatizante y un diluyente como se define en la etapa (i) de la reivindicación 4 anexa.

En la presente invención, la “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla que comprende dos o más sustancias que se usa para tratar y prevenir una enfermedad. Según un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica se usa para la producción de una formulación farmacéutica.

20 En la presente invención, la “formulación farmacéutica” se refiere a una formulación para tratar y prevenir una enfermedad.

En la presente invención, la “formulación oral” se refiere a una formulación que puede administrarse oralmente. La administración oral se refiere a tragar una formulación de manera que entre en el tracto gastrointestinal y un ingrediente activo se absorbe principalmente a través del tracto intestinal.

25 Ejemplos generales de una formulación oral incluyen formulaciones sólidas tales como un comprimido, una cápsula, una disolución, un polvo, una pastilla para chupar, un agente masticable, un gránulo, un gel, un agente de película y unas formulaciones en pulverizado y líquidas. Ejemplos generales de la formulación líquida incluyen una suspensión, una disolución, jarabe y un elixir. Dicha formulación puede usarse como carga en cápsulas blandas o duras. Generalmente, como un vehículo, se usan por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite apropiado, y uno o más emulgentes y/o un agente de suspensión. También puede prepararse una formulación
30 líquida disolviendo un agente medicinal sólido de dosis unitaria, por ejemplo, disolviendo una composición farmacéutica en un paquete en un vehículo tal como agua. La formulación farmacéutica de la presente invención es una cápsula.

En la presente invención, “ALK” significa “quinasa de linfoma anaplásico” y se refiere a un receptor de tirosina quinasa que pertenece a una familia de receptores de insulina.

35 En la presente invención, como una sal del compuesto representado por la fórmula (I), es preferible un hidrocloreto y es más preferible un monohidrocloreto.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo puede producirse por el (los) método(s) etc. descritos en las bibliografías de patente 2 a 4.

40 En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo incluye un hidrato, un solvato farmacéuticamente aceptable y un polimorfismo de cristal.

45 En un aspecto de la presente invención, un monohidrocloreto del compuesto representado por la fórmula (I) es un cristal (en adelante, denominado como cristal Forma I) que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo en que están presentes picos en los ángulos de difracción (2θ) de $8,4^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $18,8^\circ$ y $23,3^\circ$. El cristal Forma I puede obtenerse añadiendo el compuesto representado por la fórmula (I) gota a gota en una mezcla de disolución de etanol y ácido clorhídrico (que contiene 1 equivalente en moles o más de ácido clorhídrico al compuesto de fórmula (I)) mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de disolución a aproximadamente 35°C o más.

Un ejemplo de los resultados de medida de la difracción de rayos X de polvo del cristal Forma I se muestra en la FIG. 1 y un pico en el patrón de difracción de rayos X de polvo se mostrará a continuación.

Tabla 1

Ángulo de difracción 2θ		
3,5	20,2	28,8
8,0	20,5	29,5
8,4	21,0	29,9
8,7	21,5	30,8
11,0	21,8	31,3
11,9	22,1	31,8
12,1	22,3	31,9
14,0	22,6	32,6
15,1	22,9	33,1
15,6	23,3	33,2
16,1	24,1	33,8
16,4	24,8	34,7
16,7	25,4	35,3
17,1	25,7	35,5
17,5	26,1	36,4
18,2	26,9	36,6
18,8	27,7	37,5
19,0	27,9	38,8
19,1	28,2	39,4

- 5 En la presente invención, el análisis de la difracción de rayos X de polvo puede hacerse, por ejemplo, por un método habitual tal como el “método de medida de difracción de rayos X de polvo” descrito en la farmacopea japonesa (15ª revisada). La farmacopea japonesa describe que los ángulos de difracción 2θ del mismo tipo de cristales normalmente coinciden entre sí dentro del intervalo de $\pm 0,2$ grados. Por lo tanto, no solo un cristal que tiene un ángulo de difracción máximo en la difracción de rayos X de polvo coincide completamente sino que también se incluye en la presente invención un cristal que tenga un ángulo de difracción máximo que coincida con un intervalo de error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados.
- 10 Un ejemplo de las condiciones de medida del análisis de difracción de rayos X de polvo se muestra a continuación:
Aparato de medida: X’Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)
Anticátodo: Cu
Voltaje del tubo: 45 kV
Corriente del tubo: 40 mA
- 15 Anchura de paso: 0,017
Eje de barrido: 2θ
Tiempo de muestreo por paso: 43 segundos
Intervalo de barrido: 3 a 40°
- 20 La composición o formulación farmacéutica es una composición o formulación que tiene una buena solubilidad que comprende (i) un gránulo que contiene un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo y (ii) un agente desintegrante.
- 25 En la presente invención, la “composición o formulación que tiene buena solubilidad” o “formulación mejorada en solubilidad” es, por ejemplo, una formulación que tiene una tasa de disolución de la sustancia farmacológica de 65 % o más 75 minutos después del inicio de la prueba de disolución a 37 °C, preferiblemente, 70 % o más 75 minutos después del inicio de la prueba de disolución a 37 °C, más preferiblemente, una tasa de disolución de 40 % o más 30 minutos después del inicio de una prueba de disolución a 37 °C y 65 % o más 75 minutos después del inicio de una

prueba de disolución a 37 °C, y particularmente, una tasa de disolución de 40 % o más 30 minutos después del inicio de una prueba de disolución a 37 °C y 70 % o más 75 minutos después del inicio de una prueba de disolución a 37 °C.

En la prueba de disolución anterior, la prueba de disolución por el método de paleta (especificado en la 16ª edición de la farmacopea japonesa) se realiza usando el 1^{er} fluido para la prueba de disolución definido en la 16ª edición de la farmacopea japonesa (900 ml) que contiene éter polioxietileno (10) octilfenílico (4 %) a 100 rotaciones/minuto.

La formulación de la presente invención puede producirse mezclando los gránulos (i) de la presente invención, el agente desintegrante carmelosa de calcio y, opcionalmente, aditivos, y sometiendo la mezcla a un proceso de producción general, preferiblemente mediante los siguientes procesos de producción.

1) mezclar el compuesto representado por la fórmula (I), el agente desintegrante, y aditivos tales como un agente solubilizante, un excipiente y un ligante, y granular la mezcla mientras se añade o pulveriza un disolvente (por ejemplo, agua purificada, etanol o mezcla de disolución de los mismos). Añadir a la sustancia granulada (gránulo) así obtenida un agente desintegrante (ii) y opcionalmente una cantidad apropiada de aditivos tales como lubricante o fluidizadores, y mezclarlos y cargar cápsulas con la mezcla resultante o someter la mezcla resultante a moldeo por compresión.

2) mezclar el compuesto representado por la fórmula (I), el agente desintegrante, y aditivos tales como un agente solubilizante y un excipiente, y granular la mezcla mientras se añade o pulveriza un líquido obtenido dispersando o disolviendo un ligante y, si fuera necesario, otros aditivos en un disolvente (por ejemplo, agua purificada, etanol o una mezcla de disolución de los mismos). Añadir a la sustancia granulada obtenida (gránulo) un agente desintegrante (ii) y opcionalmente una cantidad apropiada de aditivos tales como lubricante o fluidizadores, y mezclarlos y cargar cápsulas con la mezcla resultante o someter la mezcla resultante a moldeo por compresión, por ejemplo.

En los métodos 1) y 2), puede usarse un gránulo obtenido por medio de p. ej., granulado seco o granulado con calor en lugar de granulado húmedo.

La composición y formulación de la presente invención puede contener un lubricante o un fluidizador además del agente desintegrante (ii) como un aditivo externo. Ejemplos del lubricante y el fluidizador pueden incluir estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa y estearilfumarato sódico. Preferiblemente, puede mencionarse estearato de magnesio. La cantidad de uso de lubricante y fluidizador es preferiblemente 0,01 a 20 partes en masa en base a la composición o formulación (100 partes en peso) y más preferiblemente 0,05 a 15 partes en peso. Téngase en cuenta que, si la formulación de la presente invención es una formulación que tiene una película de recubrimiento tal como una cápsula, la cantidad de uso se refiere a aquella en base a la cantidad total de los componentes a cubrir con la película de recubrimiento (la cantidad total de los componentes a poner en la cápsula).

Ejemplos generales del material de recubrimiento pueden incluir etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, shellac, talco, cera de carnauba y parafina.

Ejemplos generales de una base para un material de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico [EUDRAGIT L (nombre comercial), Evonik Degussa], copolímero LD de ácido metacrílico [EUDRAGIT L-30D55 (nombre comercial), Evonik Degussa] y copolímero S de ácido metacrílico [EUDRAGIT S (nombre comercial), Evonik Degussa]; y productos naturales tal como shellac.

Ejemplos generales de una base para un material de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [EUDRAGIT RS (nombre comercial), Evonik Degussa], una disolución de suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [EUDRAGIT NE (nombre comercial), Evonik Degussa]; y acetato de celulosa.

Dos tipos o más de las bases para materiales de recubrimiento mencionados anteriormente pueden mezclarse en una relación apropiada y ponerse en uso.

Al material de recubrimiento, si fuera necesario, p. ej., puede añadirse una sustancia soluble en agua para controlar una tasa de disolución y un plastificador. Como sustancia soluble en agua, puede usarse una o más sustancias seleccionadas de un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa; un alcohol de azúcar tal como manitol; un azúcar tal como sacarosa y maltosa anhidra; un tensioactivo tal como éster de ácido graso de sacarosa y polioxietileno-polioxipropilenglicol, polisorbato y laurilsulfato sódico, etc. Como el plastificador, puede usarse una o más sustancias seleccionadas de monoglicérido acetilado, citrato de trietilo, triacetina, sebacato de dibutilo, sebacato de dimetilo, triglicérido de ácido graso de cadena media, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, adipato de dibutilo, ácido oleico, oleinol, etc.

Como un método para recubrir comprimidos con el material de recubrimiento, puede usarse un método general. Ejemplos de los mismos incluyen un método de recubrimiento en bombo, un método de recubrimiento fluido, un método de recubrimiento con rodillo y un método de recubrimiento fluido/con rodillo. El líquido de recubrimiento a usar en dicho método se obtiene mezclando la base para un material de recubrimiento, talco y un disolvente (preferiblemente, etanol

o una mezcla de etanol y agua). La concentración de un contenido sólido de dicho líquido de recubrimiento cae preferiblemente dentro del intervalo de 5 a 15 % en masa en base a la masa total de dicho líquido de recubrimiento.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una excelente acción inhibidora de ALK y excelente estabilidad en un cuerpo vivo y es útil como un agente preventivo o terapéutico (particularmente agente terapéutico) para enfermedades proliferativas. Más específicamente, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es útil como un agente preventivo o terapéutico (particularmente agente terapéutico) para enfermedades tales como diversos tipos de cánceres como leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica), linfoma maligno (p. ej., linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin), tumor cerebral, neuroblastoma, glioma, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer de riñón, cáncer del uréter pélvico renal, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de testículos y cáncer de próstata. El compuesto o sal del mismo de la presente invención también es útil como un agente preventivo o terapéutico (particularmente agente terapéutico) para la infiltración y metástasis de un cáncer sólido. El compuesto o una sal de mismo de la presente invención también es eficaz como un agente preventivo o terapéutico para otras enfermedades en conexión con ALK tal como depresión o disfunción cognitiva.

Cuando la composición de la presente invención se usa como un inhibidor de ALK o un agente terapéutico o preventivo para una enfermedad proliferativa o depresión o un agente terapéutico o preventivo para la disfunción cognitiva, la composición se administra oralmente, rectalmente, parenteralmente (de manera intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, intravesicularmente y localmente (goteo intravenoso, polvo, pomada, gel o crema) y a través de inhalación (pulverizador oral o nasal). Ejemplos de la forma de dosificación de los mismos incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo, píldoras, disolución y suspensión oral acuosa o no acuosa, y disolución parenteral puesta en pequeños recipientes para una dosis unitaria. La forma de dosificación puede diseñarse de manera que se adapte a diversos métodos para administrar una formulación que incluye una formulación de liberación controlada para inyectarse subcutáneamente.

La forma de dosificación es la administración oral mediante cápsulas.

Cuando la composición de la presente invención se usa como un inhibidor de ALK o un agente terapéutico o preventivo para una enfermedad proliferativa o depresión o disfunción cognitiva, la dosificación del ingrediente activo (un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo de la presente invención) puede variar dependiendo del síntoma, edad, peso corporal, condición de salud relativa, otra medicación, método de administración, etc. Por ejemplo, una cantidad generalmente eficaz de ingrediente activo (el compuesto o una sal del mismo de la presente invención representada por la fórmula (I)) a un paciente (un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano) administrado oralmente es preferiblemente 0,001 a 1000 mg y además preferiblemente 0,01 a 300 mg por peso corporal (1 kg) por día. La dosificación del mismo usado por día cae preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 1500 mg por paciente adulto que tiene un peso corporal normal. En el caso de un agente parenteral, la cantidad usada del mismo es preferiblemente 0,001 a 1000 mg y además preferiblemente 0,01 a 300 mg por peso corporal (1 kg) por día. Es deseable que la cantidad usada del mismo se administre una vez al día o se administre dependiendo del síntoma dividiendo la cantidad usada en diversas porciones.

La composición de la presente invención contiene preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo en una cantidad de, por ejemplo, 20 a 70 % en peso, preferiblemente, 30 a 60 % en peso, y especialmente preferiblemente, 35 a 60 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de la composición.

La formulación de la presente invención contiene preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo en una cantidad de, por ejemplo, 20 a 70 % en peso, preferiblemente, 30 a 60 % en peso, y especialmente preferiblemente, 35 a 60 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de la formulación. Téngase en cuenta que, si la formulación de la presente invención es una formulación que tiene una película de recubrimiento tal como una cápsula, el contenido se refiere al contenido en base a la cantidad total de los componentes a cubrir con la película de recubrimiento (o la cantidad total de los componentes a poner en una cápsula).

Más específicamente, para la formulación de la cápsula de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido preferiblemente en una cantidad de, por ejemplo, 20 a 70 % en peso, preferiblemente, 30 a 60 % en peso, y especialmente preferiblemente, 35 a 60 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de los componentes a poner en una cápsula.

La formulación de la presente invención contiene el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo en una cantidad de 140 mg a 190 mg en términos de la forma libre por unidad de formulación.

Según otro aspecto, lo siguientes (4-1) a (4-7) se proporcionan pero no son parte de la invención.

(4-1)

Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto menos soluble o insoluble en agua y laurilsulfato sódico como se define anteriormente, en que el laurilsulfato sódico se obtiene por cristalización.

(4-2)

5 La formulación según (4-1), en donde el laurilsulfato sódico es un cristal de 1/8 de hidrato.

(4-3)

Un método para producir una formulación farmacéutica mejorada en solubilidad de un compuesto menos soluble o insoluble en agua como se define anteriormente, que comprende mezclar laurilsulfato sódico cristalizado y opcionalmente otros aditivo con el compuesto.

10 (4-4)

Un método para fabricar una formulación farmacéutica que tiene una solubilidad mejorada de un compuesto que es menos soluble o insoluble en agua como se define anteriormente, caracterizado en que el método comprende mezclar NIKKOL SLS como laurilsulfato sódico y opcionalmente otro(s) aditivo(s) con el compuesto.

(4-5)

15 Un método para mejorar la solubilidad de un compuesto menos soluble o insoluble en agua contenido en una formulación farmacéutica como se define anteriormente, que comprende mezclar laurilsulfato sódico obtenido por cristalización y opcionalmente otros aditivos con el compuesto.

(4-6)

20 Un método para mejorar la solubilidad de un compuesto que es menos soluble o insoluble en agua contenido en una formulación farmacéutica como se define anteriormente, caracterizado en que el método comprende mezclar NIKKOL SLS como laurilsulfato sódico y opcionalmente otro(s) aditivo(s) con el compuesto.

(4-7)

El método según cualquiera de (4-3) a (4-6), en donde el laurilsulfato sódico es un cristal de 1/8 de hidrato.

25 El término "menos soluble o insoluble en agua" significa que la solubilidad de un compuesto en agua a 25 °C es menor que 100 µg/ml. Según un aspecto de la presente invención, la solubilidad del "compuesto menos soluble o insoluble en agua" a 25 °C es menor que 10 µg/ml. La solubilidad puede medirse de acuerdo con un método convencional. Como un ejemplo del compuesto menos soluble o insoluble en agua, puede mencionarse 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin)-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo y una sal del mismo.

30 El término "cristalización" significa que un cristal de laurilsulfato sódico se precipita de una disolución o suspensión que contiene laurilsulfato sódico.

35 Los términos "solubilidad se mejora" y "una formulación farmacéutica mejorada en solubilidad" significan, por ejemplo, que la tasa de disolución de la sustancia farmacológica es 65 % o más 75 minutos después del inicio de una prueba de disolución a 37 °C, preferiblemente, 70 % o más de 75 minutos después del inicio de una prueba de disolución a 37 °C, y una formulación que tiene el perfil de disolución anterior, respectivamente. En la prueba de disolución anterior, una prueba de disolución por el método de paleta (especificado en la 16ª edición de la farmacopea japonesa) se realiza usando el 1^{er} fluido para la prueba de disolución definida en la 16ª edición de la farmacopea japonesa (900 ml) que contiene éter polioxietileno (10) octilfenílico (4 %) a 100 rotaciones/minuto.

El significado del término de "formulación farmacéutica" en (4-1) a (4-7) es el mismo que se define anteriormente.

40 Las formulaciones según (4-1) a (4-7) se producen por un método bien conocido en la técnica usando un compuesto menos soluble o insoluble en agua, laurilsulfato sódico, y aditivos adicionales tales como un excipiente, un agente desintegrante, un ligante, un lubricante, un agente de recubrimiento, un estabilizante, un agente aromatizante y un diluyente, o puede producirse en base al método descrito en la memoria de la presente solicitud.

45 Ejemplos del excipiente pueden incluir almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de harina de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado y almidón poroso; azúcar o alcoholes de azúcar tales como hidrato de lactosa, fructosa, glucosa, manitol y sorbitol; y fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa cristalina, carbonato de calcio precipitado y silicato de calcio. Como el agente desintegrante, por ejemplo, pueden mencionarse los mismos compuestos que los mencionados como el excipiente y croscarmelosa sódica y almidones químicamente modificados y celulosas tales como glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada. Ejemplos específicos del agente desintegrante que se van a usar pueden incluir glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilo de almidón sódico, croscarmelosa sódica,

50

crospovidona, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, hidroxipropil almidón, etc. Como ligante, por ejemplo, pueden mencionarse polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que se mencionan en el excipiente. Ejemplos específicos del ligante pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona) y goma arábiga en polvo. Como lubricante, por ejemplo, pueden mencionarse estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa y estearilfumarato sódico.

Se conoce como polimorfismo cristalino de laurilsulfato sódico, un monohidrato, un ½ de hidrato, un 1/8 de hidrato y un no solvato (Journal of Crystal Growth 263 (2004) 480-490). Cualquier cristal puede usarse en las invenciones de (4-1) a (4-7).

Ejemplos

Ahora, la presente invención se describirá más específicamente por medio de ejemplos; sin embargo, la presente invención no está limitada por estos. Téngase en cuenta que, en los ejemplos 1 a 27, como laurilsulfato sódico, se usó NIKKOL SLS (nombre de producto, Nikko Chemicals Co., Ltd.).

Ejemplos 1 a 7: relación entre la adición de SLS, la cantidad de SLS y la solubilidad de la sustancia farmacológica.

(1) Producción de la formulación

De acuerdo con las cantidades de componentes mostradas en la Tabla 2, se prepararon seis formulaciones diferentes en cantidad de laurilsulfato sódico (SLS). Los componentes individuales para cada formulación granular se alimentaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron de manera preparatoria. Una cantidad apropiada de agua purificada se pulverizó a la mezcla y la mezcla se mezcló, se granuló y se secó al vacío para obtener polvo seco. El polvo seco se ajustó mediante un clasificador. Los gránulos obtenidos y los componentes externos (carmelosa de calcio, estearato de magnesio) se mezclaron mediante un mezclador para obtener una mezcla en polvo. Los recipientes de la cápsula se cargaron cada uno con la mezcla de polvo para producir una formulación encapsulada.

[Tabla 2]

Tabla 2: Ejemplos 1-7 (cantidad por cápsula, mg)

Nombre		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Tasa de compuesto (libre) de fórmula (I) a SLS		100:50	100:37,5	100:25	100:12,5	100:6	100:3	100:0
Componente gránulo	Hidrocloruro del compuesto de fórmula (I)	161,33	161,33	161,33	161,33	161,33	161,33	161,33
	Hidrato de lactosa	33,67	52,42	71,17	89,92	99,67	104,17	108,67
	Hidroxipropilcelulosa	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
	Laurilsulfato sódico	75,00	56,25	37,50	18,75	9,00	4,50	0,00
	Carmelosa de calcio	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Componente externo	Carmelosa de calcio	28,35	28,35	28,35	28,35	28,35	28,35	28,35
	Estearato de magnesio	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65
Total		330,00	330,00	330,00	330,00	330,00	330,00	330,00

(2) Evaluación de la formulación y los resultados

Las formulaciones de los ejemplos 1 a 4 y 7 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (5 %) especificado en la prueba de disolución según la farmacopea japonesa, a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. El perfil de disolución se muestra en la FIG. 2. Las formulaciones de los ejemplos 1 y 4 a 7 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (4 %) especificado por la prueba de disolución según la farmacopea japonesa, a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. El perfil de disolución se muestra en la FIG. 3.

(3) Conclusión

Como se muestra en los perfiles de disolución de la FIG. 2 y la FIG. 3, las formulaciones de los ejemplos 1 a 6 que contenían SLS mejoraron todas en disolución en comparación con la formulación del ejemplo 7 que no contenía SLS. Más específicamente, se demostró que cuando la cantidad de SLS en una formulación aumenta, la solubilidad tiende a mejorar y esa solubilidad está significativamente mejorada si SLS está contenido en una formulación farmacéutica incluso ligeramente, como es evidente particularmente a partir de la comparación entre los ejemplos 6 y 7 en la FIG. 3.

Ejemplos 8 y 9: relación entre el diámetro de partícula del gránulo y la solubilidad de la sustancia farmacológica

(1) Producción de la formulación

De acuerdo con las cantidades de componentes mostradas en la Tabla 3, se prepararon dos formulaciones diferentes en el diámetro de partícula granular ajustando la cantidad de agua purificada. Los componentes individuales para cada formulación granular se alimentaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron de manera preparatoria. El agua purificada mostrada en la Tabla 2 se pulverizó a la mezcla y la mezcla se mezcló, se granuló y se secó al vacío para obtener polvo seco. El polvo seco se ajustó mediante un clasificador. Los gránulos regulados por tamaño obtenidos y los componente externos (carmelosa de calcio, estearato de magnesio) se mezclaron mediante un mezclador para obtener una mezcla en polvo. Los recipientes de cápsula se cargaron cada uno con la mezcla de polvo para producir una formulación encapsulada.

[Tabla 3]

Tabla 3: Ejemplos 8 y 9 (cantidad por cápsula, mg)

Nombre		Ejemplo 8	Ejemplo 9
Cantidad de agua purificada (relación respecto al peso de los componentes del gránulo, %)		15	17
Componente del gránulo	Hidrocloreuro del compuesto de fórmula (I)	161,33	161,33
	Hidrato de lactosa	33,67	33,67
	Hidroxipropilcelulosa	15,00	15,00
	Laurilsulfato sódico	75,00	75,00
	Carmelosa de calcio	15,00	15,00
Componente externo	Carmelosa de calcio	28,35	28,35
	Estearato de magnesio	1,65	1,65
Total		330,00	330,00

(2) Evaluación de la formulación y los resultados

Se midió la distribución del tamaño de partícula de los gránulos regulados en tamaño. El diámetro medio de partícula era 172 μm en el ejemplo 8 y 300 μm en el ejemplo 9. Las formulaciones de los ejemplos 8 y 9 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (5 %) especificado por la prueba de disolución según la farmacopea japonesa, a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. Los perfiles de disolución se muestran en la FIG. 4.

Téngase en cuenta que el diámetro medio de partícula se obtuvo alimentando unos 6 g de sustancia granulada muestreada en la parte superior de los tamices apilados de diferente tamaño de malla (tamaño de malla: 850, 500, 355, 250, 180, 106, 75, 53, 0 μm), agitando los tamices durante 3 minutos, midiendo los pesos de sustancias granuladas que permanecen en los tamices individuales, y calculando el diámetro de partícula de los gránulos que tienen un porcentaje acumulativo de 50 % por medio de la aproximación de la distribución normal logarítmica a partir del tamaño de malla del tamiz y porcentaje en peso acumulativo por debajo del tamaño.

(3) Conclusión

Como se muestra en la FIG. 3, se demostró que la formulación del ejemplo 9 que tenía un mayor diámetro de partícula de gránulo mejoró en solubilidad.

Se informa que si el diámetro de partícula de un gránulo es grande, la solubilidad disminuye (Ikumasa Ohno, "Pharmaceutical study on production parameter influencing on solubility of pharmaceutical product in granulating step", <http://mitizane.illchiiba-u.jp/metadb/up/irwa10/IY-K-Y-049.pdf>, International Journal of Pharmaceutics 338 (2007) 79-86). Superó totalmente las expectativas que una formulación que tiene un gránulo de mayor diámetro mejorase en solubilidad.

Ejemplos 10 a 14: relación entre el método de adición y la cantidad de agente desintegrante y la solubilidad de la sustancia farmacológica

(1) Producción de la formulación

- 5 De acuerdo con las cantidades de los componentes mostrados en la Tabla 4, se prepararon cinco formulaciones diferentes en cantidad de carmelosa de calcio a añadir como un componente externo. Los componentes individuales para cada formulación granular se alimentaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron de forma preparatoria. Una cantidad apropiada de agua purificada se pulverizó a la mezcla y la mezcla se mezcló, se granuló y se secó al vacío para obtener polvo seco. El polvo seco se ajustó mediante un clasificador. Los gránulos obtenidos y el componente externo (carmelosa de calcio) se mezclaron para obtener una mezcla de polvo. Los recipientes de 10 cápsulas se cargaron cada uno con la mezcla de polvo para producir una formulación encapsulada.

[Tabla 4]

Tabla 4: Ejemplos 10 a 14 (cantidad por cápsula, mg)

Nombre		Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Relación (% en peso) de carmelosa de calcio añadido como aditivo externo a la mezcla de polvo		0	3	5	10	25
Componente del gránulo	Hidrocloreto de compuesto de fórmula (I)	161,33	161,33	161,33	161,33	161,33
	Hidroxipropilcelulosa	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15
	Laurilsulfato sódico	80,67	80,67	80,67	80,67	80,67
	Glicolato de almidón sódico	7,89	7,89	7,89	7,89	7,89
Componente externo	Carmelosa de calcio	0,00	8,14	13,84	29,23	87,68

(2) Evaluación de la formulación y los resultados

- 15 Las formulaciones de los ejemplos 10 a 14 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (7 %) especificado por la prueba de disolución según la farmacopea japonesa, a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. Los perfiles de disolución se muestran en la FIG. 5.

(3) Conclusión

- 20 Como se muestra en la FIG. 5, las formulaciones que contenían el aditivo externo (3 a 5 % en peso) mejoraron ligeramente en disolución en comparación con la formulación que no contenía aditivo externo. La solubilidad mejoró significativamente añadiendo 10 % en peso o más del aditivo externo.

Ejemplos 15 a 25: relación entre los agentes desintegrantes predeterminados que incluyen carmelosa de calcio y la solubilidad de la sustancia farmacológica

25 (1) Producción de la formulación

- A los gránulos preparados en el ejemplo 10, los componentes externos (11 tipos en total, ejemplos 15 a 25) mostrados en la Tabla 5 se añadieron de manera separada y se mezclaron para obtener mezclas de polvo. La relación de mezcla de los gránulos preparados en el ejemplo 10 fue 9 partes en peso y la relación de mezcla del aditivo externo fue 1 parte en peso. Los recipientes de la cápsula se cargaron cada uno con la mezcla de polvo para producir una 30 formulación encapsulada.

[Tabla 5]

Tabla 5: tipo de componente externo (ejemplos 15 a 25)

Ejemplo 15	Glicolato de almidón sódico
Ejemplo 16	Hidroxipropilcelulosa con baja sustitución
Ejemplo 17	Carmelosa de calcio
Ejemplo 18	Carbonato de hidrógeno y sodio

Ejemplo 19	Almidón pregelatinizado
Ejemplo 20	Cloruro sódico
Ejemplo 21	Almidón de maíz
Ejemplo 22	Croscarmelosa sódica
Ejemplo 23	Celulosa cristalina
Ejemplo 24	Anhídrido silícico
Ejemplo 25	Carmelosa

(2) Evaluación de la formulación y los resultados

Las formulaciones de los ejemplos 10 y 15 a 25 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (7 %) especificado por la prueba de disolución según la farmacopea japonesa, a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. Los perfiles de disolución se muestran en la FIG. 6-1 y la FIG. 6-2.

(3) Conclusión

Como se muestra en la FIG. 6, se demostró que los agentes desintegrantes que muestran alta solubilidad son hidroxipropilcelulosa con baja sustitución (ejemplo 16), carmelosa de calcio (ejemplo 17), carbonato de hidrógeno y sodio (ejemplo 18) y almidón pregelatinizado (ejemplo 19).

Un volumen de hidroxipropilcelulosa con baja sustitución y carmelosa de calcio pasó a ser 5 veces o más y el de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y almidón pregelatinizado pasó a ser 2,5 veces o más cuando se añadieron 20 ml del 1^{er} fluido para la prueba de disolución definida en la 16^a edición de la farmacopea japonesa por 1,0 g del agente desintegrante.

Ejemplos 26 y 27: comparación de agentes desintegrantes

(1) Producción de la formulación

De acuerdo con las cantidades de componentes mostradas en la Tabla 6, se prepararon dos formulaciones variando la formulación del agente desintegrante usando hidroxipropilcelulosa con baja sustitución y carmelosa de calcio como un agente desintegrante. Los componentes individuales para cada formulación granular se alimentaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron de forma preparatoria. Una cantidad apropiada de agua purificada se pulverizó a la mezcla y la mezcla se mezcló, se granuló y se secó al vacío para obtener polvo seco. El polvo seco se ajustó mediante un clasificador. Los gránulos obtenidos y un componente externo se mezclaron mediante un mezclador para obtener una mezcla de polvo. Los recipientes de cápsula se cargaron cada uno con la mezcla en polvo para producir una formulación encapsulada. Téngase en cuenta que los componentes de la formulación del ejemplo 26 son los mismos que en el ejemplo 1.

[Tabla 6]

Tabla 6: ejemplos 26 y 27 (cantidad por cápsula, mg)

Nombre		Ejemplo 26	Ejemplo 27
Componente del gránulo	Hidrocloreto de compuesto de fórmula (I)	161,33	161,33
	Hidrato de lactosa	33,67	52,42
	Hidroxipropilcelulosa	15,00	15,00
	Laurilsulfato sódico	75,00	56,25
	Carmelosa de calcio	15,00	0,00
	Hidroxipropilcelulosa con baja sustitución	0,00	15,00
Componente externo	Carmelosa de calcio	28,35	0,00
	Hidroxipropilcelulosa con baja sustitución	0,00	28,35
	Estearato de magnesio	1,65	1,65
Total		330,00	330,00

(2) Evaluación de la formulación y los resultados

Las formulaciones de los ejemplos 26 y 27 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (5 %) especificado por la prueba de disolución según la farmacopea japonesa, a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. Los perfiles de disolución se muestran en la FIG. 7.

Como se muestra en la FIG. 7, las formulaciones que usan separadamente hidroxipropilcelulosa con baja sustitución y carmelosa de calcio como un agente desintegrante muestran ambas solubilidad satisfactoria. En consideración a las variaciones individuales de datos, se demostró que la formulación que usa carmelosa de calcio es bastante mejor.

Ejemplos 28 y 29: comparación de productos de laurilsulfato sódico

(1) Producción de la formulación

Usando diferentes productos de laurilsulfato sódico, se prepararon dos formulaciones de acuerdo con la cantidad de componentes mostrados en la Tabla 7. Los componentes individuales para cada formulación granular se alimentaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron de manera preparatoria. Una cantidad apropiada de agua purificada se pulverizó a la mezcla y la mezcla se mezcló, se granuló y se secó al vacío para obtener polvo seco. El polvo seco se ajustó mediante un clasificador. Los gránulos regulados por tamaño obtenidos y los componentes externos se mezclaron mediante un mezclador para obtener una mezcla de polvo. Los recipientes de cápsula se cargaron cada uno con la mezcla de polvo para producir una formulación encapsulada. Téngase en cuenta que los cristales de laurilsulfato sódico usados en estos ejemplos se analizaron por difracción de rayos X de polvo. Se confirmó que los cristales son 1/8 de hidrato.

[Tabla 7]

Tabla 7: ejemplos 28 y 29 (cantidad por cápsula, mg)

Nombre		Ejemplo 28	Ejemplo 29
Componente del gránulo	Hidrocloreto de compuesto de fórmula (I)	161,33	161,33
	Hidrato de lactosa	33,67	33,67
	Hidroxipropilcelulosa	15,00	15,00
	Laurilsulfato sódico (NIKKOL SLS)	75,00	0,00
	Laurilsulfato sódico (Kolliphor® SLS Fine)	0,00	75,00
	Carmelosa de calcio	15,00	15,00
Componente externo	Carmelosa de calcio	28,35	28,35
	Estearato de magnesio	1,65	1,65
Total		330,00	330,00

(2) Evaluación de la formulación y los resultados

Los ejemplos 28 y 29 se sometieron a la prueba de disolución mediante el método de paleta (especificado en la farmacopea japonesa) realizado usando el 1^{er} fluido (900 ml) que contenía éter polioxietileno (10) octilfenílico (4 %) especificado en la prueba de disolución según la farmacopea japonesa como una disolución de prueba a 37 °C y 100 rotaciones/minuto. El perfil de disolución se muestra en la FIG. 8.

Como se muestra en la FIG. 8, se encontró que una formulación que usa NIKKOL SLS (NIKKO Chemicals) tiene una solubilidad mayor que aquella que usa Kolliphor® SLS Fine (BASF), mejor de lo esperado.

Como resultado de la observación de las propiedades de cada producto de laurilsulfato sódico que se usaron en los ejemplos, se consideró que se obtiene NIKKOL SLS (Nikko Chemicals) mediante cristalización y se obtiene Kolliphor® SLS Fine (BASF) mediante secado por pulverización. Estos resultados sugieren que el método de fabricación de laurilsulfato sódico afecta a la tasa de disolución de la formulación.

Ejemplo 30: medida de la densidad aparente y la densidad del material asentado de los gránulos

La densidad aparente y la densidad del material asentado de los gránulos contenidos en las formulaciones obtenidas en el ejemplo 1 a 9, 26 y 27 se midieron mediante el método 2 descrito en la 16ª edición de la farmacopea japonesa. Los resultados se muestran en la tabla 8.

[Tabla 8]

Tabla 8:

Ejemplo núm.:	Densidad aparente (g/ml)	Densidad del material asentado (g/ml)
1	0,61	0,74
2	0,62	0,73
3	0,61	0,73
4	0,59	0,72
5	0,6	0,73
6	0,56	0,7
7	0,57	0,74
8	0,56	0,73
9	0,57	0,68
26	0,56	0,68
27	0,55	0,66

5 Ejemplo de referencia 1: cristal Forma 1 de monohidrocloruro de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

10 Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (400 g) en una mezcla de disolvente de metiletilcetona (4,8 L), ácido acético (1,44 L) y agua destilada (1,68 L) a temperatura ambiente. Esta disolución se añadió gota a gota en una mezcla de etanol (12 L) y ácido clorhídrico 2N (0,8 L) a 60 °C. La sustancia sólida precipitada se obtuvo por filtración se lavó con etanol (2 L) y se secó para obtener el cristal Forma I (357 g) de monohidrocloruro del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 2: análisis de difracción de rayos X de polvo

El cristal Forma I de monohidrocloruro de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo se sometió a difracción de rayos X de polvo en las siguientes condiciones. Los resultados de medida del cristal Forma I se muestran en la FIG. 1.

15 Aparato de medida: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

Anticátodo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Anchura de paso: 0,017

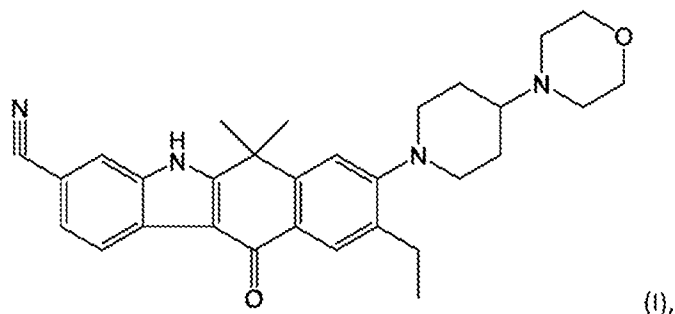
20 Eje de barrido: 2θ

Tiempo de muestreo por paso: 43 segundos

Intervalo de barrido: 3 a 40°

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica que comprende (i) un gránulo que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y (ii) un agente desintegrante, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 140 mg a 190 mg en términos de la forma libre por formulación unitaria,

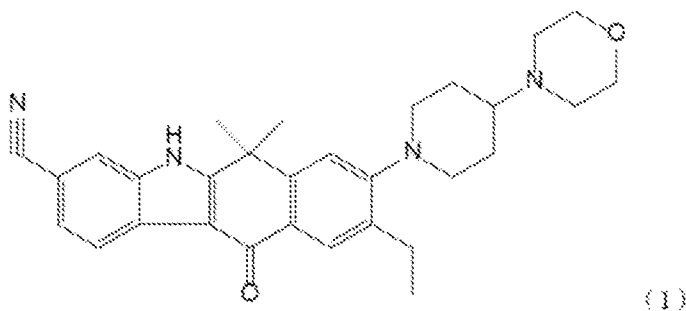


En donde el agente desintegrante es carmelosa de calcio y en donde el gránulo contiene un agente solubilizante en él y en donde el agente solubilizante es laurilsulfato sódico, en donde el agente desintegrante (ii) está contenido en una cantidad de 10 % en peso o más con un límite superior de 25 % en peso en base a la cantidad total de la composición, en donde la formulación es una cápsula.

2. La formulación según la reivindicación 1, en donde el gránulo tiene un diámetro medio de partícula de 150 μm o más.

3. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 20 a 70 % en peso en términos de la forma libre en base a la cantidad total de la composición.

4. Un método para producir una formulación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica mejorada en solubilidad de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende (i) granular un gránulo que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y (ii) mezclar un agente desintegrante y opcionalmente otros aditivos como aditivos externos, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 140 mg a 190 mg en términos de la forma libre por unidad de formulación

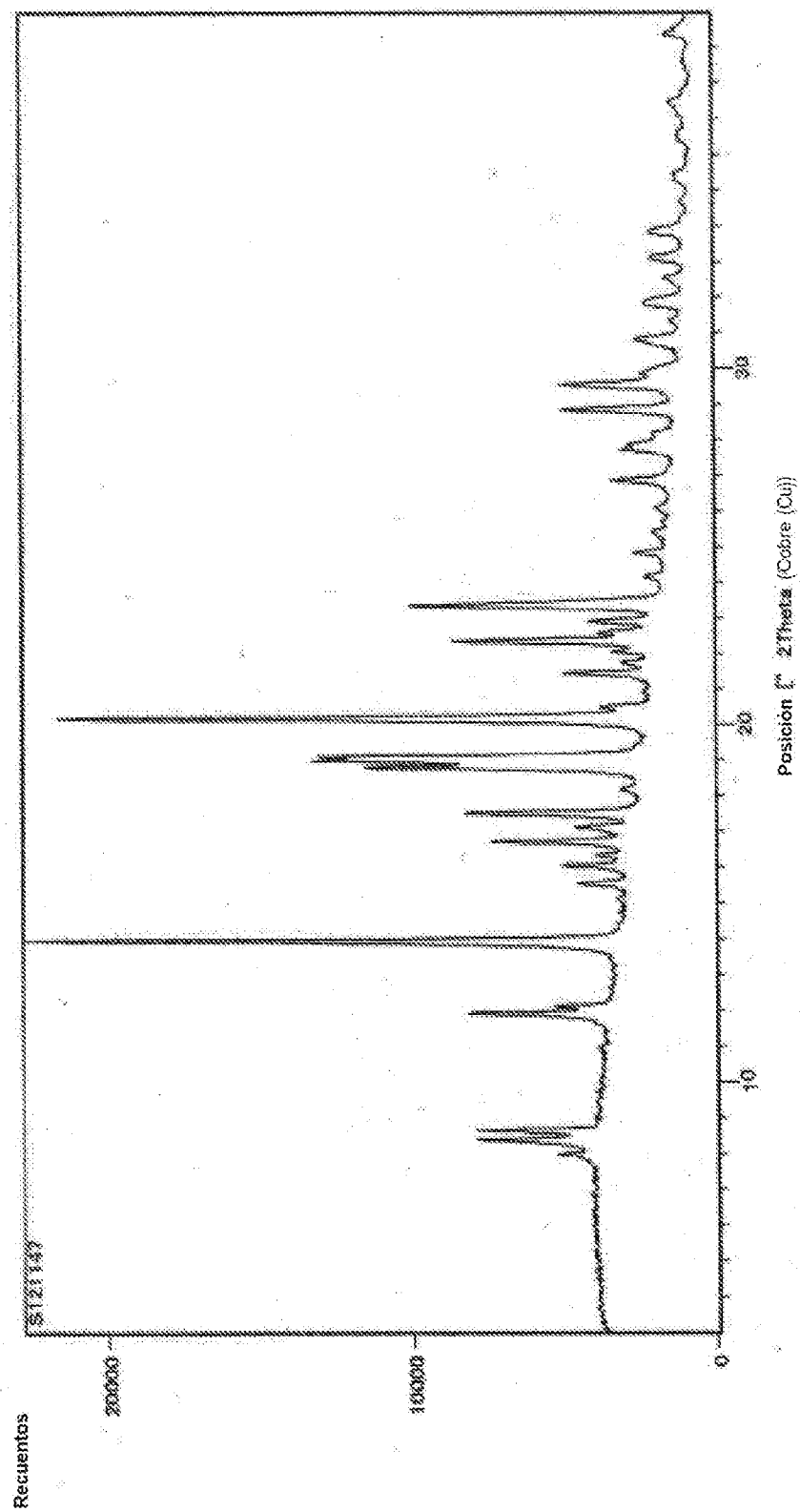


En donde el agente desintegrante es carmelosa de calcio y en donde el gránulo contiene un agente solubilizante en él y en donde el agente solubilizante es laurilsulfato sódico, en donde la cantidad de agente desintegrante es 7,5 % en peso o más con un límite superior de 25 % en peso en base a la cantidad total de la composición.

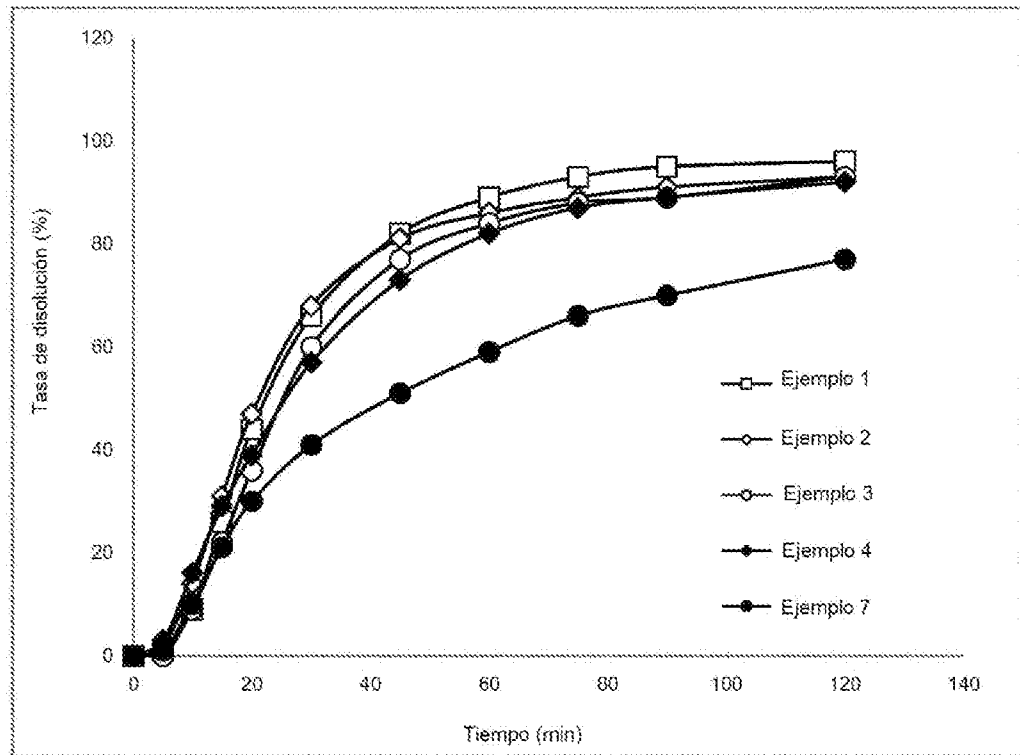
5. El método según la reivindicación 4, en donde el gránulo contiene una agente solubilizante en él y en donde el agente solubilizante es laurilsulfato sódico obtenido por cristalización.

6. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente desintegrante es un aditivo externo.

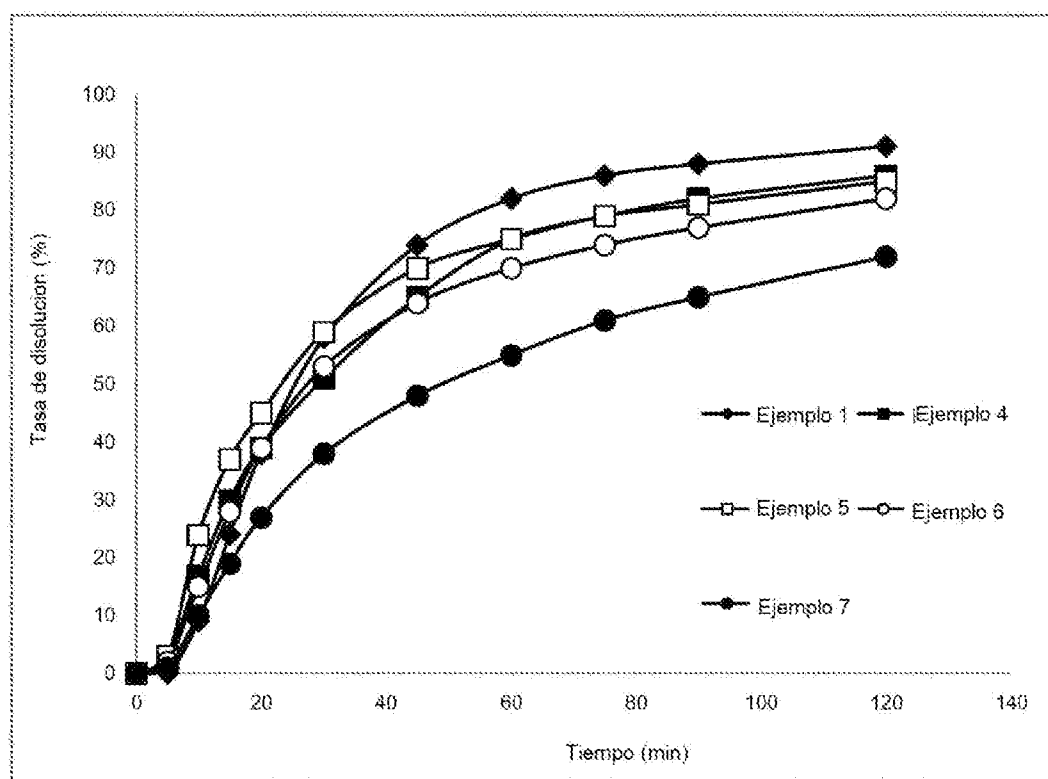
[Fig. 1]



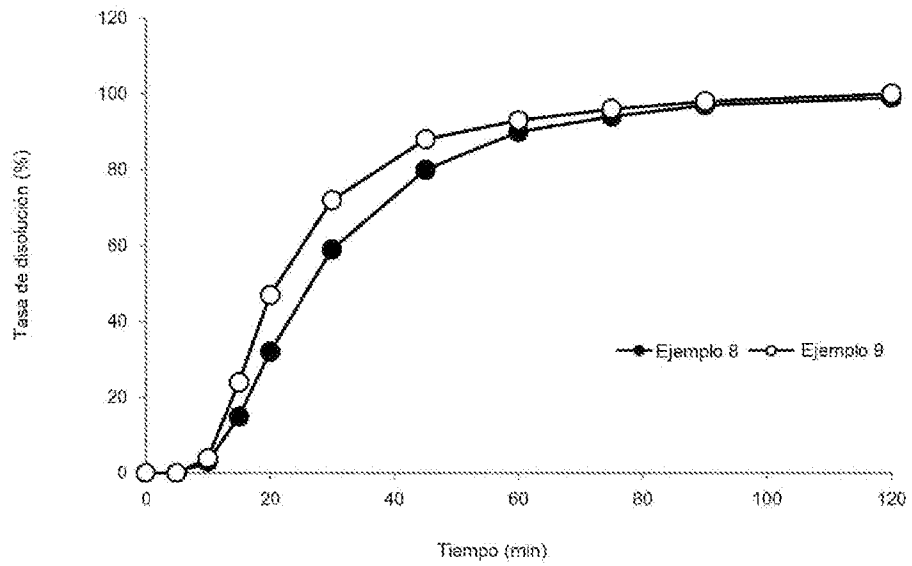
[FIG. 2]



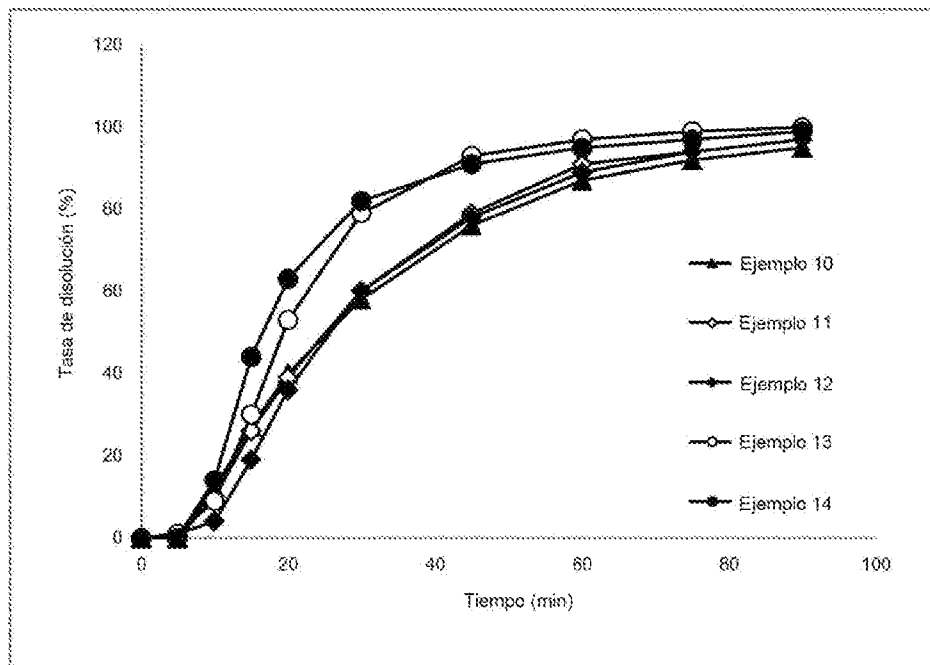
[FIG. 3]



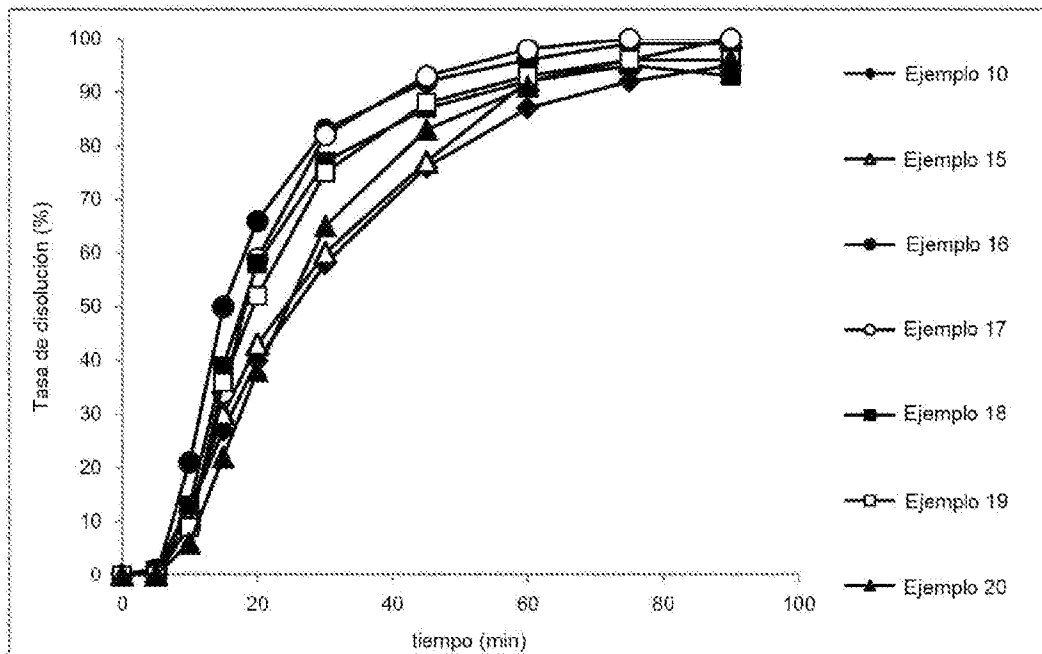
[FIG. 4]



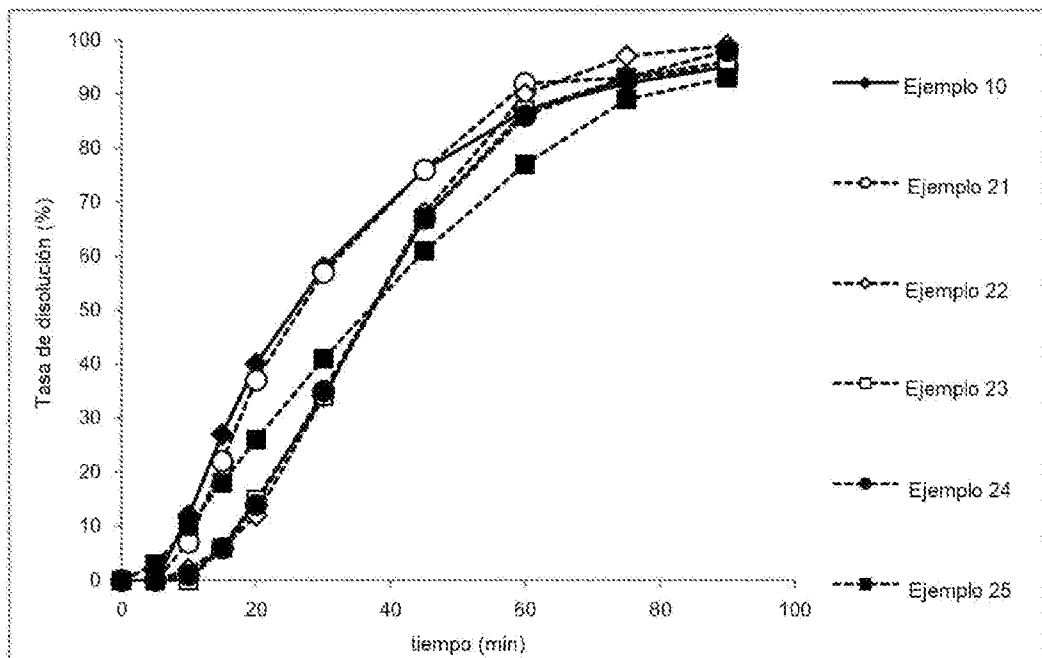
[FIG. 5]



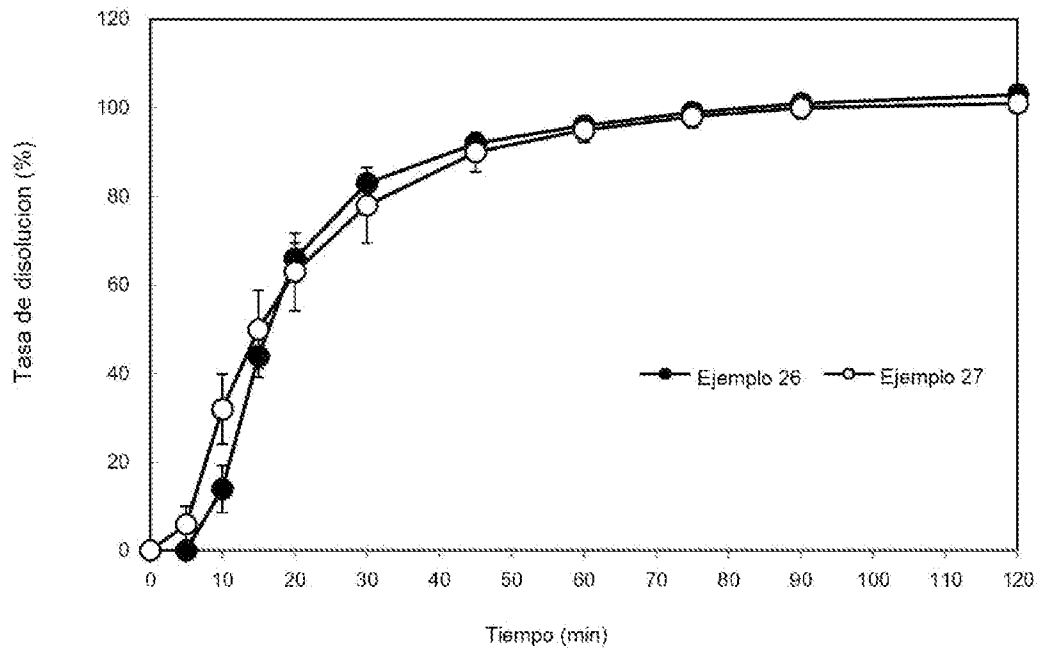
[FIG. 6-1]



[FIG. 6-2]



[FIG. 7]



[FIG. 8]

