

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 980 333**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2019 PCT/JP2019/011251**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019 WO19181876**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2019 E 19771998 (2)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3769765**

⑮ Título: **Composición farmacéutica que incluye alquil-sulfato de sodio**

⑩ Prioridad:

19.03.2018 JP 2018051620

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2024

⑯ Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP

⑯ Inventor/es:

**KUSUMOTO KENJI y
MIYAMURA SADAHIRO**

⑯ Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 980 333 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que incluye alquil-sulfato de sodio

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y laurilsulfato de sodio, en particular, la composición farmacéutica para administración oral.

10 **Antecedentes de la técnica**

15 La biodisponibilidad es un indicador que muestra el nivel de un fármaco administrado a alcanzar en la sangre que circula por todo el organismo y actuar sobre el mismo, y es un parámetro clínicamente importante que está estrechamente asociado con efectos medicinales y toxicidad. En general, un fármaco que tiene baja biodisponibilidad puede no proporcionar los efectos medicinales previstos o, debido a grandes fluctuaciones en un individuo o entre individuos, puede ser difícil predecir y/o controlar los efectos medicinales y la toxicidad. Por consiguiente, en el desarrollo de productos farmacológicos, es importante obtener una biodisponibilidad de fármaco apropiada. En el caso de un fármaco para administración oral, el fármaco se ve afectado por la razón de absorción a partir del tracto intestinal y el metabolismo en el hígado y/o el tracto intestinal. En particular, en el caso de un fármaco escasamente soluble en agua, se vuelve importante mejorar la disolución del fármaco a partir de una formulación o la solubilidad del fármaco en agua para obtener una biodisponibilidad apropiada.

20 25 Como manera de mejorar la disolución o absorción de un fármaco, generalmente se ha conocido la reducción del tamaño de partícula o la solubilización de un principio activo, y un método de mezclar un solubilizante tal como un tensioactivo con un principio activo. Sin embargo, los tensioactivos preferibles son diferentes dependiendo de la estructura y propiedades de un principio activo y el tipo de la formulación, y no es fácil hallar una formulación óptima para un fármaco escasamente soluble en agua.

30 35 Se ha conocido que laurilsulfato de sodio, uno de los tensioactivos aniónicos, puede incluirse en una formulación farmacéutica, como estabilizante, tensioactivo, lubricante, solubilizante, base, aglutinante, blanqueante, excipiente, disgregante, emulsionante, agente espumante, dispersante o similares. Por ejemplo, se notificó que se añadió laurilsulfato de sodio a gránulos que contenían un compuesto específico como agente solubilizante para preparar una formulación farmacéutica (documento de patente 1).

40 45 Por otro lado, como compuesto que tiene una excelente acción inhibidora de FGFR y que muestra actividad antitumoral, se ha notificado (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona (también denominada a continuación en el presente documento "compuesto A") (documentos de patente 2 a 6).

Con respecto al compuesto A, no se ha notificado ni la mejora de la disolución del mismo ni el uso combinado del compuesto A con alquil-sulfato de sodio con otros fines.

50 **45 Lista de referencias**

Bibliografía de patentes

Documento de patente 1: publicación de patente JP (Kokai) n.º 2016-104762 A

55 Documento de patente 2: publicación internacional n.º WO2013/108809

Documento de patente 3: publicación internacional n.º WO2015/008844

Documento de patente 4: publicación internacional n.º WO2015/008839

Documento de patente 5: publicación internacional n.º WO2016/159327

Documento de patente 6: publicación internacional n.º WO2017/150725

60 **Sumario de la invención**

Problema técnico

65 Aunque el compuesto A tiene una excelente acción inhibidora de FGFR y actividad antitumoral, había posibilidad de mejora en garantizar una biodisponibilidad apropiada cuando se formula. Por ejemplo, se ha requerido la

mejora de la disolución en un intervalo de pH neutro y la absorción del compuesto A. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tenga una disolución, estabilidad y absorción más excelentes, y que sea fácil de producir.

5

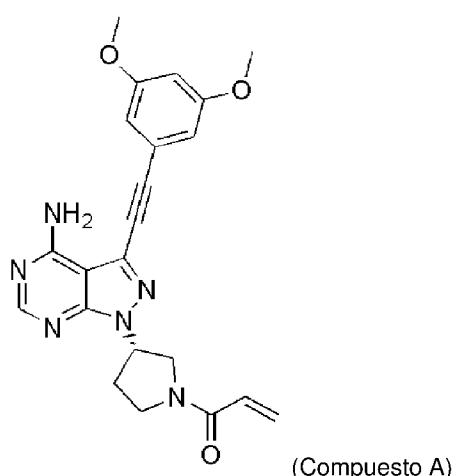
Solución al problema

Los presentes inventores han añadido diversos compuestos en una composición que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y han llevado a cabo diversos estudios referentes a la presencia o ausencia del efecto de mejora de la disolución, estabilidad y absorción del compuesto A. Como resultado, se encontró que, añadiendo laurilsulfato de sodio a compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede obtenerse una composición farmacéutica que tiene una excelente disolución, estabilidad y absorción y también una excelente facilidad de producción. Los presentes inventores han llevado además estudios para encontrar excipientes más eficaces para usarse en la composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio, logrando de ese modo la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [11].

20 [1] Composición farmacéutica que comprende (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona que tiene la siguiente estructura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y laurilsulfato de sodio:

25 [Fórmula 1]



30 [2] Composición según el punto [1] anterior, que comprende laurilsulfato de sodio en un intervalo de 0,05 a 15 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

35 [3] Composición según el punto [1] o [2] anterior, que comprende laurilsulfato de sodio en un intervalo de 0,2 a 5 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

40 [4] Composición según uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

[5] Composición según el punto [4] anterior, que comprende crospovidona.

45 [6] Composición según uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores, que comprende laurilsulfato de sodio en un intervalo de 0,2 a 5 partes en masa, y que comprende además crospovidona en un intervalo de 0,2 a 5 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

[7] Composición según uno cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en D-manitol y lactosa.

50 [8] Composición según uno cualquiera de los puntos [1] a [7] anteriores, en forma de jarabe, polvo, gránulo, comprimido o cápsula.

[9] Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la disolución de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la producción de una composición farmacéutica

5

[10] Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la absorción de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la producción de una composición farmacéutica.

10

[11] Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la propiedad lubricante o fluidez agente de mejora, para mejorar la facilidad de producción de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de una composición farmacéutica.

15

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa n.º 2018-051620.

Efectos ventajosos de la invención

20

La presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio, que tiene una excelente disolución, estabilidad y absorción, y también es excelente en cuanto a la facilidad de producción tal como propiedad lubricante y fluidez.

Breve descripción de los dibujos

25

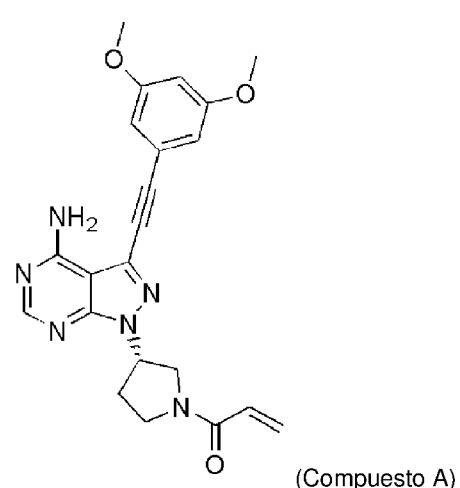
[Figura 1] La figura 1 muestra los resultados de la evaluación de la fuerza de expulsión requerida cuando se descargan los comprimidos del ejemplo de formulación 37 y el ejemplo comparativo 20 a partir de una máquina de formación de comprimidos.

30

Descripción de realizaciones
La composición farmacéutica de la presente invención comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica de la presente invención también puede comprender otros principios activos, siempre que muestre los efectos de la presente invención. A continuación se muestra la estructura del compuesto A ((S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona).

35

[Fórmula 2]



40

El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar solvatado (por ejemplo, hidratado) o no solvatado. En la presente invención, ambas de las formas solvatada y no solvatada están incluidas en "compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo". La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A no está particularmente limitada, y los ejemplos de la misma pueden incluir: sales de adición con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; sales de adición con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico; sales con metales alcalinos tales como potasio y sodio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; y sales con bases orgánicas tales como sales de amonio, sales de etilamina y sales de arginina. El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede producirse, por ejemplo, mediante el método descrito en el documento de patente 2 ó 5. En la presente descripción, se pretende que el término "compuesto A" incluya la

"sal" farmacéuticamente aceptable del compuesto A y el "solvato" anteriormente descrito.

Desde el punto de vista de la disolución, estabilidad, absorción, facilidad de producción, etc., la cantidad de compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usada en la presente invención es preferiblemente del 1 % al 50 % en masa, más preferiblemente del 2 % al 30 % en masa y de manera adicionalmente preferible del 3 % al 18 % en masa, basándose en la cantidad total de la composición farmacéutica.

Con el fin de mejorar la biodisponibilidad del compuesto A tras la administración, se requiere mejorar, en particular, la disolución a partir de la formulación *in vivo* y la absorción en el organismo del compuesto A.

Tal como se describió anteriormente, de manera general puede usarse un solubilizante para una composición farmacéutica que comprende un principio activo escasamente soluble en agua. Los ejemplos de solubilizantes pueden incluir un tensioactivo, un compuesto de poliéter y un poloxámero. Los ejemplos de tensioactivos pueden incluir alquil-sulfato, éster de ácido graso de sacarosa (éster DK, etc.), polisolvato (Tween 20, Tween 60, Tween 80, etc.) y aceite de ricino de polioxietileno (Cremophor, Cremophor EL, etc.). Los ejemplos de compuestos de poliéter pueden incluir polietilenglicol (PEG400, PEG4000, PEG6000, Macrogol, etc.). El poloxámero puede ser, por ejemplo, Lutrol (Lutrol F68, etc.).

Cuando se usó laurilsulfato de sodio como solubilizante, la solubilidad del compuesto A pudo potenciarse significativamente, en comparación con el uso de otros solubilizantes. Además, el uso de laurilsulfato de sodio no sólo pudo mantener la estabilidad química del compuesto A y la estabilidad física de la forma de dosificación de la composición farmacéutica, sino que también pudo potenciar la absorción del compuesto A cuando se administró por vía oral.

El laurilsulfato de sodio también se denomina "SLS" o "dodecilsulfato de sodio (SLS)". Desde el punto de vista de la disolución, estabilidad, absorción, facilidad de producción, etc., se usa laurilsulfato de sodio en la presente invención. Como laurilsulfato de sodio, puede obtenerse y usarse de manera adecuada NIKKOL SLS (fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.), Emal OS (Kao Corporation) o Kolliphor SLS (BASF Corporation).

Desde el mismo punto de vista que el mencionado anteriormente, puede usarse laurilsulfato de sodio en un intervalo de 0,01 a 25 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, preferiblemente de 0,05 a 15 partes en masa, más preferiblemente de 0,1 a 10 partes en masa, incluso más preferiblemente de 0,2 a 5 partes en masa, de manera adicionalmente preferible de 0,25 a 3 partes en masa, de manera todavía adicionalmente preferible de 0,75 a 1,5 partes en masa y de manera particularmente preferible 1 parte en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A. Además, preferiblemente se usa laurilsulfato de sodio en una cantidad del 1 % al 50 % en masa, basándose en la cantidad total de la composición farmacéutica, y más preferiblemente del 2 % al 30 % en masa, incluso más preferiblemente del 3 % al 18 % en masa, de manera adicionalmente preferible del 4 % al 12 % en masa y de manera particularmente preferible del 4 % al 5 % en masa, del 6 % al 7 % en masa o del 9 % al 10 % en masa, basándose en la cantidad total de la composición farmacéutica.

El término "disolución" usado en el presente documento significa la disolución del compuesto A a partir de una composición que comprende compuesto A (una formulación farmacéutica). La disolución puede examinarse según el método de prueba de disolución (método de las paletas) de la farmacopea japonesa, 16^a edición. La mejora de la disolución puede evaluarse con una reducción del tiempo de disgregación, o la razón de disolución cuando se alcanza un estado de equilibrio. Mejorando la disolución del compuesto A a partir de una formulación farmacéutica, pueden mostrarse de manera más apropiada los efectos medicinales del compuesto A como principio activo.

El término "estabilidad" usado en el presente documento incluye tanto la estabilidad de una formulación que incluye una composición farmacéutica como la estabilidad química del compuesto A. La mejora de la estabilidad puede evaluarse comparando el estado de una formulación farmacéutica antes y después del almacenamiento de la formulación farmacéutica en las mismas condiciones y también comparando la pureza química del compuesto A usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento o similar. Teniendo en cuenta el almacenamiento y la distribución de productos farmacéuticos, la mejora de la estabilidad siempre es un objetivo extremadamente importante para composiciones farmacéuticas.

El término "absorción" usado en el presente documento significa la absorción del compuesto A en el organismo de un sujeto al que se le ha administrado el compuesto A. La absorción puede confirmarse usando el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC), concentración máxima en sangre (Cmáx), etc., tras haberse absorbido el compuesto A disuelto en el organismo de un sujeto, tal como se describió anteriormente. La mejora de la absorción puede evaluarse basándose en un aumento del valor de AUC o Cmáx. Además, la tasa de absorción del compuesto A tras la administración de una formulación farmacéutica puede evaluarse basándose en el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en sangre (Tmáx). Como resultado de la mejora de la absorción evaluada mediante estos parámetros, los efectos pretendidos del compuesto A pueden mostrarse de

manera más favorable, conduciendo de ese modo a la optimización del calendario de administración.

Además, el término "facilidad de producción" usado en el presente documento significa una propiedad que puede producir fácilmente una composición farmacéutica que comprende un principio activo y laurilsulfato de sodio, e incluye una propiedad que puede producir fácilmente una composición farmacéutica que tiene una excelente propiedad lubricante o fluidez. En la presente invención, se ha revelado que el componente que satisface la totalidad de la disolución, absorción y facilidad de producción es el alquil-sulfato de sodio descrito anteriormente.

El término "propiedad lubricante" usado en el presente documento significa la propiedad en la que polvos, tales como productos granulados o gránulos usados en la producción de un comprimido, no se adhieren a una máquina de formación de comprimidos o similar. La propiedad lubricante puede confirmarse al no observar "adherencia", mediante la cual una formulación farmacéutica se adhiere al punzón de una máquina de formación de comprimidos, o al no observar "unión" mediante la cual una formulación farmacéutica se adhiere a la matriz de la misma. La propiedad lubricante también puede confirmarse mediante el hecho de que la fuerza de expulsión generada por la expulsión de un comprimido no aumenta. Al mejorar la propiedad lubricante con la producción de una formulación farmacéutica, pueden producirse comprimidos sin afectar a los comprimidos producidos o las máquinas de producción tales como a máquina de formación de comprimidos.

El término "fluidez" usado en el presente documento significa el flujo fácil de una composición farmacéutica antes de la granulación. La fluidez puede evaluarse basándose en un ángulo de respuesta o índice de compresibilidad. En una etapa de granulación de lecho fluidizado, resulta difícil fluidizar polvos que tienen una fluidez significativamente baja y, por tanto, puede ser imposible granular tales polvos. Imponiendo la fluidez de polvos, puede fomentarse la granulación de los polvos, de modo que pueden obtenerse productos granulados homogéneos.

Los excipientes usados en la composición farmacéutica de la presente invención no están particularmente limitados a los excipientes anteriormente descritos, siempre que se usen generalmente para formulaciones en el campo farmacéutico. Por ejemplo, puede usarse un deslizante, un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un agente colorante, un disgregante y similares.

Los ejemplos de deslizantes pueden incluir dióxido de silicio, silicato de sodio, talco y estearato de magnesio.

Los ejemplos de excipientes pueden incluir lactosa (incluyendo lactosa hidratada), almidón de maíz, celulosa microcristalina y D-manitol.

Los ejemplos de aglutinantes pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hipromelosa y poli(alcohol vinílico).

Los ejemplos de lubricantes pueden incluir aceite endurecido, éster de ácido graso de sacarosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio y ácido esteárico.

Los ejemplos de agentes colorantes pueden incluir pigmento amarillo n.º 5 comestible, pigmento azul n.º 2 comestible, pigmento de laca comestible, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo y óxido de titanio.

Los ejemplos de agentes de recubrimiento pueden incluir hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, TC-5, METOLOSE, etc.) y polietilenglicol (PEG400, PEG1500, PEG4000, PEG6000, Macrogol 400, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, etc.).

Los ejemplos de disgregantes pueden incluir hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, D-manitol y crospovidona. Entre estos, es preferible celulosa microcristalina, D-manitol o crospovidona.

En la presente invención, la composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio puede comprender además un disgregante.

La crospovidona (PVP reticulada) usada como disgregante es un excipiente de producto farmacéutico comercialmente disponible. En la presente invención, la cantidad de crospovidona es del 1 % al 20 % en masa y preferiblemente del 2 % al 15 % en masa, basándose en la cantidad de toda la composición farmacéutica.

Además, se usa crospovidona en una cantidad de 0,1 a 20 partes en masa, preferiblemente de 0,2 a 5 partes en masa, más preferiblemente de 0,2 a 3 partes en masa y de manera particularmente preferible de 0,9 a 1,1 partes en masa, de 1,4 a 1,6 partes en masa o de 1,9 a 2,1 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

Además, se usa crospovidona en una cantidad de 0,1 a 20 partes en masa, preferiblemente de 0,2 a 5 partes en masa, más preferiblemente de 0,2 a 3 partes en masa y de manera particularmente preferible de 0,9 a 1,1 partes en masa, de 1,4 a 1,6 partes en masa o de 1,9 a 2,1 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de alquil-

sulfato de sodio.

En la presente invención, la composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio puede comprender además carmelosa de sodio como disgregante.

La carmelosa de sodio es un excipiente de producto farmacéutico. En la presente invención, la cantidad de carmelosa de sodio es del 1 % al 10 % en masa basándose en la cantidad de toda la composición farmacéutica.

10 Además, se usa carmelosa de sodio en una cantidad de 0,1 a 5 partes en masa, preferiblemente de 0,2 a 2 partes en masa y de manera particularmente preferible de 0,2 a 0,4 partes en masa o de 0,9 a 1,2 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

15 Además, se usa carmelosa de sodio en una cantidad de 0,1 a 5 partes en masa, más preferiblemente de 0,2 a 2 partes en masa y de manera particularmente preferible de 0,2 a 0,4 partes en masa o de 0,9 a 1,2 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de laurilsulfato de sodio.

20 En la presente invención, la composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio puede comprender además carmelosa de calcio como disgregante. En la presente invención, la cantidad de carmelosa de calcio es del 1 % al 10 % en masa basándose en la cantidad de toda la composición farmacéutica.

25 Además, se usa carmelosa de calcio en una cantidad de 0,1 a 5 partes en masa, preferiblemente de 0,2 a 2 partes en masa y de manera particularmente preferible de 0,2 a 0,4 partes en masa o de 0,9 a 1,2 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

30 Además, se usa carmelosa de calcio en una cantidad de 0,1 a 5 partes en masa, más preferiblemente de 0,2 a 2 partes en masa y de manera particularmente preferible de 0,2 a 0,4 partes en masa o de 0,9 a 1,2 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de laurilsulfato de sodio.

35 En la presente invención, la composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio puede comprender además D-manitol como disgregante.

40 Además, la cantidad de D-manitol que puede usarse en la presente invención es de 1 a 20 partes en masa, preferiblemente de 2 a 15 partes en masa, más preferiblemente de 2 a 12 partes en masa y de manera particularmente preferible de 2 a 4 partes en masa, de 6 a 8 partes en masa o de 9 a 11 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

45 En la presente invención, la composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y laurilsulfato de sodio puede comprender además lactosa como excipiente.

50 La cantidad de lactosa que puede usarse en la presente invención es del 1 % al 80 % en masa, preferiblemente del 2 % al 70 % en masa y más preferiblemente del 3 % al 60 % en masa, basándose en toda la composición farmacéutica.

Además, la cantidad de lactosa que puede usarse en la presente invención es de 1 a 30 partes en masa, preferiblemente de 1 a 10 partes en masa, más preferiblemente de 1 a 5 partes en masa y de manera particularmente preferible de 1 a 2 partes en masa o de 4 a 5 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

60 La composición farmacéutica de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende laurilsulfato de sodio.

La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende de 0,05 a 15 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es incluso más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende de 0,1 a 10 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

5 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende de 0,2 a 5 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

10 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende de 0,25 a 3 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

15 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

20 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende 1 parte en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

25 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende 1 parte en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además un excipiente seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

30 En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

35 La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 0,1 a 20 partes en masa de un excipiente seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

40 La composición farmacéutica de la presente invención es incluso más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 0,2 a 5 partes en masa de crospovidona con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

45 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 0,2 a 3 partes en masa de crospovidona con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

50 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 0,9 a 1,1 partes en masa, de 1,4 a 1,6 partes en masa o de 1,9 a 2,1 partes en masa de crospovidona, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

55 En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además crospovidona.

60 La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende de 0,1 a 10 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además de 0,1 a 20 partes en masa de crospovidona con respecto a 1 parte en

masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es incluso más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende de 0,25 a 3 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además de 0,2 a 5 partes en masa de crospovidona con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además de 0,2 a 3 partes en masa de crospovidona con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende 1 parte en masa de laurilsulfato de sodio con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además de 0,9 a 1,1 partes en masa, de 1,4 a 1,6 partes en masa o de 1,9 a 2,1 partes en masa de crospovidona, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, y que comprende además D-manitol.

La composición farmacéutica de la presente invención es incluso más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, y que comprende además de 1 a 20 partes en masa de D-manitol con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, y que comprende además de 2 a 12 partes en masa de D-manitol con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, y que comprende además de 2 a 4 partes en masa, de 6 a 8 partes en masa o de 9 a 11 partes en masa de D-manitol, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

En una realización adicional, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, y que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en D-manitol y lactosa.

La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, que comprende además D-manitol, y que comprende además de 1 a 30 partes en masa de lactosa con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes

seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, que comprende además D-manitol, y que comprende además de 1 a 10 partes en masa de lactosa con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio, que comprende además de 2 a 12 partes en masa de D-manitol con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además de 1 a 5 partes en masa de lactosa con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

En una realización adicional, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además D-manitol.

- 10 La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 1 a 20 partes en masa de D-manitol con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- 15 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 2 a 15 partes en masa de D-manitol con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- 20 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

- 25 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además de 2 a 12 partes en masa de D-manitol con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

- 30 La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además lactosa.

- 35 La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 1 a 30 partes en masa de lactosa con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- 40 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, y que comprende además de 1 a 10 partes en masa de lactosa con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- 45 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también comprende laurilsulfato de sodio, que comprende además de 1 a 5 partes en masa de lactosa con respecto a 1 parte en masa de compuesto A, y que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

- 50 La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicional, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende laurilsulfato de sodio, crospovidona, lactosa y D-manitol.

- 55 La composición farmacéutica de la presente invención es más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que comprende de 0,01 a 25 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,1 a 20 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- 60 La composición farmacéutica de la presente invención es incluso más preferiblemente una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,1 a 10 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,1 a 20 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.

- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,2 a 5 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,1 a 20 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,25 a 3 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,1 a 20 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,1 a 20 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,2 a 5 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,2 a 3 partes en masa de crospovidona, de 0,1 a 20 partes en masa de D-manitol y de 0,1 a 30 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera todavía adicionalmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,2 a 3 partes en masa de crospovidona, de 2 a 15 partes en masa de D-manitol y de 1 a 10 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera adicionalmente muy preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende de 0,75 a 1,5 partes en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,2 a 3 partes en masa de crospovidona, de 2 a 12 partes en masa de D-manitol y de 1 a 5 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- La composición farmacéutica de la presente invención es de manera particularmente preferible una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que también comprende 1 parte en masa de laurilsulfato de sodio, de 0,9 a 1,1 partes en masa, de 1,4 a 1,6 partes en masa o de 1,9 a 2,1 partes en masa de crospovidona, de 2 a 4 partes en masa, de 6 a 8 partes en masa o de 9 a 11 partes en masa de D-manitol, y de 1 a 2 partes en masa o de 4 a 5 partes en masa de lactosa, con respecto a 1 parte en masa de compuesto A.
- Para la composición farmacéutica de la presente invención, puede adoptarse una vía de administración habitual, tal como administración oral, administración transdérmica, administración intraperitoneal o administración intravenosa. Entre estas, es preferible la administración oral. Por consiguiente, en una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición farmacéutica para administración oral que comprende compuesto A y laurilsulfato de sodio.
- Los ejemplos de composiciones farmacéuticas para administración oral pueden incluir, pero no se limitan a, jarabe, polvo, gránulo, comprimido y cápsula.
- La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse mediante un método conocido para producir una formulación farmacéutica. Por ejemplo, puede producirse un material granulado mediante un método de granulación, un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación por agitación, un método de granulación en lecho fluidizado en tambores, un método de granulación por extrusión, un método de granulación por pulverización, un método de granulación por trituración y similares.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se formula para dar un comprimido, la superficie del comprimido puede estar recubierta, para producir una composición farmacéutica para administración oral, que es estable y fácil de tomar. El recubrimiento incluye recubrimiento con película y recubrimiento con azúcar. Los ejemplos de un agente de recubrimiento pueden incluir hipromelosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polí(alcohol vinílico) y azúcar blanco.

Además, con el fin de obtener una composición farmacéutica para administración oral que es fácil de tomar, pueden usarse diversos tipos de aromas, tales como aromas a naranja y limón, como agentes aromatizantes, y también puede usarse 1-mentol, alcanfor, menta y similares como correctores para la composición farmacéutica de la presente invención.

Dado que el compuesto A tiene una excelente actividad inhibidora de EGFR, la composición farmacéutica de la presente invención es útil como agente antitumoral. El cáncer como diana no está particularmente limitado, y los ejemplos del cáncer pueden incluir cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal [por ejemplo, cáncer esofágico, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal, cáncer duodenal, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar (por ejemplo, cáncer de vesícula biliar y/o de conducto biliar, etc.), cáncer pancreático, cáncer del intestino delgado, cáncer del intestino grueso (por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, etc., etc.), cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer uterino (por ejemplo, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, etc.), cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, carcinoma urotelial, sarcoma de tejido óseo y blando, neoplasia hemática (por ejemplo, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células T periféricas, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, etc.), mieloma múltiple, cáncer de piel y mesotelioma.

Por consiguiente, la presente divulgación, que no se reivindica, proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de un tumor seleccionado de cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal [por ejemplo, cáncer esofágico, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal, cáncer duodenal, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar (por ejemplo, cáncer de vesícula biliar y/o de conducto biliar, etc.), cáncer pancreático, cáncer del intestino delgado, cáncer del intestino grueso (por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, etc., etc.), cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer uterino (por ejemplo, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, etc.), cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, carcinoma urotelial, sarcoma de tejido óseo y blando, neoplasia hemática (por ejemplo, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células T periféricas, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, etc.), mieloma múltiple, cáncer de piel y mesotelioma.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la disolución del compuesto A a partir de una composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está caracterizado porque comprende añadir laurilsulfato de sodio a la composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la absorción del compuesto A, que está caracterizado porque comprende añadir laurilsulfato de sodio a una composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la facilidad de producción, que está caracterizado porque comprende añadir laurilsulfato de sodio a una composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un uso de laurilsulfato de sodio para mejorar la disolución del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un uso de laurilsulfato de sodio para mejorar la absorción del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un uso de laurilsulfato de sodio para mejorar la facilidad de producción de una composición farmacéutica que comprende compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención más específicamente mediante ejemplos. Sin embargo, no se pretende que estos ejemplos limiten el alcance de la presente invención. La presente invención se describe de manera suficiente en los ejemplos, pero se entenderá que pueden llevarse a cabo diversas alternaciones o modificaciones por un experto en la técnica.

Diversos tipos de reactivos usados en los ejemplos eran productos comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo de prueba 1 Prueba de solubilidad

- 5 Tal como se describe en los ejemplos de formulación 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 a 15, se prepararon disoluciones de prueba, en las que se combinó (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona (compuesto A) con diversos tipos de tensioactivos, de la siguiente manera, y se usaron las disoluciones de prueba obtenidas en pruebas de solubilidad, tal como se describe a continuación.
- 10 Ejemplo de formulación 1
- Se disolvieron 0,05 g de laurilsulfato de sodio (fabricado por SERVA, calidad para investigación) en tampón fosfato 50 mM (50 ml) de pH 6,8 y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- 15 Ejemplo de formulación 2
- Se disolvieron 0,5 g de laurilsulfato de sodio en tampón fosfato 50 mM (50 ml) de pH 6,8 y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- 20 Ejemplo comparativo 1
- Se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y se calentó la suspensión obtenida a 37 °C durante 60 minutos para obtener una muestra de prueba.
- 25 Ejemplo comparativo 2
- 30 Se disolvieron 0,05 g de monoéster de ácido graso de sacarosa (éster DK SS, fabricado por DKS Co. Ltd.) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- 35 Ejemplo comparativo 3
- 40 Se disolvieron 0,5 g de monoéster de ácido graso de sacarosa (éster DK SS) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- 45 Ejemplo comparativo 4
- 50 Se disolvieron 0,05 g de PEG6000 (Macrogol 6000, fabricado por NOF CORPORATION) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- Ejemplo comparativo 5
- 55 Se disolvieron 0,5 g de PEG6000 en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- Ejemplo comparativo 6
- 60 Se disolvieron 0,05 g de poloxámero (Lutrol F68, fabricado por BASF Corporation) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.
- Ejemplo comparativo 7
- 65 Se disolvieron 0,5 g de poloxámero (Lutrol F68) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

Ejemplo comparativo 8

5 Se disolvieron 0,05 g de monolaurato de polioxietilensorbitano (Tween 20, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

Ejemplo comparativo 9

10 Se disolvieron 0,5 g de monolaurato de polioxietilensorbitano (Tween 20) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

15 Ejemplo comparativo 10

20 Se disolvieron 0,05 g de monoestearato de polioxietilensorbitano (Tween 60, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

Ejemplo comparativo 11

25 Se disolvieron 0,5 g de monoestearato de polioxietilensorbitano (Tween 60) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

30 Ejemplo comparativo 12

35 Se disolvieron 0,05 g de monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 80, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

Ejemplo comparativo 13

40 Se disolvieron 0,5 g de monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 80) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

45 Ejemplo comparativo 14

50 Se disolvieron 0,05 g de aceite de ricino de polioxietileno (Cremophor EL, fabricado por Sigma-Aldrich) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

55 Ejemplo comparativo 15

Se disolvieron 0,5 g de aceite de ricino de polioxietileno (Cremophor EL) en la disolución 2 (50 ml) de pH 6,8 para la prueba de disolución de la farmacopea japonesa y después se suspendieron 25 mg de compuesto A en la disolución, seguido por calentamiento de la suspensión a 37 °C durante 60 minutos, para obtener una muestra de prueba.

60 Se midieron los ejemplos de formulación 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 a 15 anteriormente descritos en cuanto a la solubilidad usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Aparato: LC-2010C (Shimadzu Corporation)

Longitud de onda de medición: 300 nm

65 La manipulación de los aparatos, incluyendo el procesamiento de datos, se llevó a cabo según el método y los procedimientos indicados para cada aparato. Las composiciones de los ejemplos de formulación 1 y 2 y los

ejemplos comparativos 1 a 15 y los resultados de las presentes pruebas se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación		Ejemplo comparativo						
	1	2	1	2	3	4	5	6	7
Compuesto A	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Laurilsulfato de sodio	50	500	-	-	-	-	-	-	-
Monoéster de ácido graso de sacarosa	-	-	-	50	500	-	-	-	-
Polietilenglicol	-	-	-	-	-	50	500	-	-
Poloxámero	-	-	-	-	-	-	-	50	500
Monolaurato de polioxietilensorbitano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monoestearato de polioxietilensorbitano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monooleato de polioxietilensorbitano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aceite de ricino de polioxietileno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disolución en la disolución 2 ($\mu\text{g/ml}$), farmacopea japonesa, prueba de disolución	64	1439	3	33,9	250,3	3,5	4,8	3,7	6,6

5

Tabla 2

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo comparativo								
	8	9	10	11	12	13	14	15	
Compuesto A	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Laurilsulfato de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monoéster de ácido graso de sacarosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polietilenglicol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poloxámero	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monolaurato de polioxietilensorbitano	50	500	-	-	-	-	-	-	-
Monoestearato de polioxietilensorbitano	-	-	50	500	-	-	-	-	-
Monooleato de polioxietilensorbitano	-	-	-	-	50	500	-	-	-
Aceite de ricino de polioxietileno	-	-	-	-	-	-	-	50	500
Disolución en la disolución 2 ($\mu\text{g/ml}$), farmacopea japonesa, prueba de disolución	8,7	57,4	10,7	61,6	10,3	62,9	9,8	62,7	

10 Tal como se muestra en las tablas 1 y 2, en comparación con el ejemplo comparativo 1, en el que no se usó ninguno tensioactivo, aunque la solubilidad del compuesto A casi no cambió mediante la adición de algunos tensioactivos, se encontró el efecto de mejora de la solubilidad mediante la adición de varios tensioactivos incluyendo laurilsulfato de sodio. Entre otros, laurilsulfato de sodio y monoéster de ácido graso de sacarosa proporcionaron un alto efecto de mejora de la solubilidad. En particular, laurilsulfato de sodio mostró una alta solubilidad en una disolución al 0,1 % (ejemplo de formulación 1) y se encontró que la solubilidad del compuesto A en una disolución al 1,0 % (ejemplo de formulación 2) se vuelve aproximadamente 500 veces superior a la del caso de no añadir ninguno tensioactivo (ejemplo comparativo 1).

15

Ejemplo de prueba 2 Prueba de absorción

20 Usando laurilsulfato de sodio y monoéster de ácido graso de sacarosa, que proporcionaron un efecto favorable de mejorar la solubilidad del compuesto A en el ejemplo de prueba 1, se llevó a cabo una prueba de absorción de la siguiente manera.

Ejemplo de formulación 3

25 Se disolvieron 2,4 g de laurilsulfato de sodio (Wako Corporation, para uso bioquímico) en agua (40 ml) y después se suspendieron 0,8 g de compuesto A suspendido en la disolución para obtener una suspensión de compuesto A.

Ejemplo comparativo 16

Se suspendieron 0,8 g de compuesto A en disolución acuosa de hipromelosa al 0,5 % (40 ml), habitualmente usada en pruebas de absorción para productos farmacéuticos, para obtener una suspensión de compuesto A.

Ejemplo comparativo 17

Se disolvieron 2,4 g de monoéster de ácido graso de sacarosa (éster DK SS) en agua (40 ml) y después se suspendieron 0,8 g de compuesto A en la disolución para obtener una suspensión de compuesto A.

Se sometieron el ejemplo de formulación 3 y los ejemplos comparativos 16 y 17 a la siguiente prueba de absorción.

5 **Condiciones del experimento de absorción**

Animales: perros Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 3 perros macho)

10 Condiciones de alimentación: ayuno durante 20 horas desde el día anterior

10 Dosis: 100 mg/cuerpo

Muestra de administración: 0,82 g de cada uno del ejemplo de formulación 3 y los ejemplos comparativos 16 y 17

15 Método de administración: administración oral con 50 ml de agua, usando una sonda

20 Tratamiento previo: treinta minutos antes de la administración de la muestra de administración, se administraron disolución de sulfato de atropina para inyección intravenosa (10 µg/0,1 ml/kg) y disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 µg/0,1 ml/kg) por vía intravenosa y por vía intramuscular a los perros, respectivamente, y, después de eso, se administró la disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 µg/0,1 ml/kg) por vía intramuscular a los mismos, dos veces, con un intervalo de 45 minutos.

25 Treinta minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 4 horas y 8 horas tras la administración oral del ejemplo de formulación y los ejemplos comparativos, se extrajeron muestras de sangre a partir de cada animal y se midió la concentración en sangre del compuesto A (según cromatografía de líquidos/espectrometría de masas) y se calcularon los valores de AUC y Cmáx. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación	Ejemplo comparativo		
		3	16	17
Compuesto A	1	1	1	1
Laurilsulfato de sodio	3	-	-	-
Monoéster de ácido graso de sacarosa	-	-	-	3
AUC, ng·h/ml	6412±2470	2126±1264	3197±1441	
Cmáx, ng/ml	1877±716	764±411	740±451	

30 Tal como se muestra en la tabla 3, el ejemplo comparativo 17 que comprende monoéster de ácido graso de sacarosa junto con compuesto A mostró una absorción comparativa como el ejemplo comparativo 16 que era únicamente suspensión de compuesto A. Por otro lado, el ejemplo de formulación 3 que comprende laurilsulfato de sodio junto con Compuesto A mostró una absorción del compuesto A que era muy superior a la del ejemplo comparativo 17 que comprende una cantidad igual de monoéster de ácido graso de sacarosa. Por consiguiente, quedó claro que laurilsulfato de sodio es útil para la mejora de la absorción del compuesto A.

35 **Ejemplo de prueba 3 Prueba de absorción**

40 Se prepararon gránulos que comprendían compuesto A y laurilsulfato de sodio de la siguiente manera, y se llevó a cabo una prueba de absorción de la misma manera que en el ejemplo de prueba 2.

Ejemplo de formulación 4

45 Se mezclaron 2 g de compuesto A, 0,5 g de laurilsulfato de sodio, 9,5 g de lactosa y 4 g de almidón de maíz entre sí en una botella de vidrio durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y después se combinó de nuevo en una botella de vidrio durante 1 minuto. Mientras se combinaba la mezcla usando una mano de almirez y un mortero, se añadieron 3400 µl de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 10 % (HPC-SL) a la misma. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se secó el producto resultante usando un medidor de humedad (Y, MX-50) a 70 °C. Después de eso, se tamizó adicionalmente la cantidad total del producto resultante a través de un tamiz con una abertura de 1000 µm, para obtener gránulos de compuesto A.

55 **Ejemplo de formulación 5**

55 Se mezclaron 2 g de compuesto A, 2 g de laurilsulfato de sodio, 8,4 g de lactosa y 3,6 g de almidón de maíz entre sí en una botella de vidrio durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y después se combinó en una botella de vidrio durante 1 minuto. Mientras

se combinaba la mezcla usando una mano de almirez y un mortero, se añadieron 3200 μ l de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 10 % (HPC-SL) a la misma. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 μ m y se secó el producto resultante usando un medidor de humedad (Y, MX-50) a 70 °C. Después de eso, se tamizó adicionalmente la cantidad total del producto resultante a través de un tamiz con una abertura de 1000 μ m, para obtener gránulos de compuesto A.

5 Ejemplo de formulación 6

10 Se mezclaron 1,4 g de compuesto A, 4,2 g de laurilsulfato de sodio, 3,9 g de lactosa y 1,9 g de almidón de maíz entre sí en una botella de vidrio durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 μ m y después se combinó en una botella de vidrio durante 1 minuto. Mientras se combinaban 6,4 g de la mezcla obtenida usando una mano de almirez y un mortero, se añadieron 1330 μ l de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 10 % (HPC-SL) a la misma. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 μ m y se secó el producto resultante usando un medidor de humedad (Y, MX-50) a 70 °C. Después de eso, se tamizó adicionalmente la cantidad total del producto resultante a través de un tamiz con una abertura de 1000 μ m, para obtener gránulos de compuesto A.

15 Se sometieron los ejemplos de formulación 4 a 6 y los ejemplos comparativos 16 usados en el ejemplo de prueba 2 a la siguiente prueba de absorción.

20 **Condiciones de experimento de absorción**

Animales: perros Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 3 perros macho)

25 Condiciones de alimentación: ayuno durante 20 horas desde el día anterior

Dosis: 100 mg/cuerpo

30 Muestra de administración: 0,82 g de cada uno de los ejemplos de formulación 4 a 6 y el ejemplo comparativo 16

Método de administración: administración oral con 50 ml de agua

35 Tratamiento previo: treinta minutos antes de la administración de la muestra de administración, se administraron disolución de sulfato de atropina para inyección intravenosa (10 μ g/0,1 ml/kg) y disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 μ g/0,1 ml/kg) por vía intravenosa y por vía intramuscular a los perros, respectivamente, y, después de eso, se administró la disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 μ g/0,1 ml/kg) por vía intramuscular a los mismos, dos veces, con un intervalo de 45 minutos.

40 De la misma manera que el ejemplo de prueba 2, 30 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 4 horas y 8 horas tras la administración oral de los ejemplos de formulación y el ejemplo comparativo, se extrajeron muestras de sangre a partir de cada animal y se midió la concentración en sangre del compuesto A (según cromatografía de líquidos/espectrometría de masas) y después se calcularon los valores de AUC y Cmáx. Los resultados se muestran en la tabla 4.

45 Tabla 4

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación			Ejemplo comparativo
	4	5	6	
Compuesto A	1	1	1	1
Laurilsulfato de sodio	0,25	1	3	-
Lactosa	4,75	4,2	2,7	
Almidón de maíz	2,0	1,8	1,3	-
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	0,17	0,16	0,09	-
AUC, ng·h/ml	4444 \pm 2666	6373 \pm 467	5885 \pm 2034	2126 \pm 1264
Cmáx, ng/ml	936 \pm 471	1360 \pm 142	1700 \pm 731	764 \pm 411

50 Tal como se muestra en la tabla 4, se encontró que todos los tipos de gránulos que comprenden laurilsulfato de sodio añadido en una cantidad de 0,25 veces, equivalente y 3 veces con respecto a la cantidad de compuesto A (ejemplos de formulación 4, 5 y 6, respectivamente), mostraron una absorción superior al ejemplo comparativo 16, en el que sólo se suspendió compuesto A. Aunque el ejemplo de formulación 6 mostró el valor de Cmáx más alto, su valor de AUC estaba al mismo nivel que el del ejemplo de formulación 5. Por tanto, se consideró que podía obtenerse una absorción superior añadiendo laurilsulfato de sodio en una cantidad igual o superior a la del compuesto A.

55

Ejemplo de prueba 4 Evaluación de capacidad de formación y disgregación de comprimidos

Se llevaron a cabo estudios con el fin de mejorar la disgregación de un comprimido que comprende compuesto A para seleccionar un disgregante. Se añadieron cinco tipos de excipientes candidatos: hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-21, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), crospovidona (Kollidon CL-SF, BASF Corporation), carmelosa de sodio (KICCOLATE, Asahi Kasei Corporation), carmelosa de calcio (E.C.G-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.) y carboximetil-almidón de sodio (Glycolith, fabricado por ROQLTETTE), cada uno en una cantidad del 3 % o el 10 % a la masa total de un comprimido que comprende compuesto A, y, después de eso, usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se prepararon comprimidos con las composiciones mostradas en la tabla 5 a continuación. En este momento, se evaluaron la presión de compresión necesaria para obtener una dureza objetivo (65 N) y la disgregación de los comprimidos, de modo que se examinaron disgregantes. Se evaluó la disgregación según la prueba de disgregación de la farmacopea japonesa, 16^a edición, usando agua como disolución de prueba.

15 Ejemplo de formulación 7

Se mezclaron 120 g de compuesto A, 120 g de laurilsulfato de sodio, 516 g de lactosa y 276 g de almidón de maíz entre sí en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una bolsa de polietileno durante 5 minutos. Se colocaron 340 g de los polvos mixtos obtenidos en un granulador de lecho fluidizado (Freund Corporation) y después se granularon mientras se pulverizaban 161 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 7,5 % sobre los mismos, para obtener unos gránulos.

Después de eso, se añadieron celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio al material granulado obtenido, seguido por combinación en una botella de vidrio. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

30 Ejemplo de formulación 8

Se añadieron celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

40 Ejemplo de formulación 9

Se añadieron celulosa microcristalina, carmelosa de sodio y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

50 Ejemplo de formulación 10

Se añadieron celulosa microcristalina, carmelosa de sodio y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

Ejemplo de formulación 11

60 Se añadieron celulosa microcristalina, carmelosa de calcio y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

Ejemplo de formulación 12

Se añadieron celulosa microcristalina, carmelosa de calcio y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio.

5 Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

10 Ejemplo de formulación 13

Se añadieron celulosa microcristalina, carboximetil-almidón de sodio y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio.

15 Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

20 Ejemplo de formulación 14

Se añadieron celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio.

25 Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

30 Ejemplo de formulación 15

Se añadieron celulosa microcristalina y estearato de magnesio al material granulado obtenido de la misma manera que el ejemplo de formulación 7, seguido por combinación en una botella de vidrio. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 850 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron comprimidos de compuesto A a una presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (65 N).

35 40 Los resultados de los ejemplos de formulación 7 a 15 referentes a la prueba de disgregación se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación								
	7	a	9	10	11	12	13	14	15
Compuesto A	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	17,8	20
Laurilsulfato de sodio	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	17,8	20
Lactosa monohidratada	76,3	83,1	76,3	83,1	76,3	83,1	76,3	73,3	86
Almidón de maíz	40,8	44,4	40,8	44,4	40,8	44,4	40,8	40,8	46
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	5,3	5,8	5,3	5,8	5,3	5,8	5,3	5,3	6
Crospovidona	20	6	-	-	-	-	-	-	-
Carmelosa de sodio	-	-	20	6	-	-	-	-	-
Carmelosa de calcio	-	-	-	-	20	6	-	-	-
Carboximetil-almidón de sodio	-	-	-	-	-	-	20	-	-
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	-	-	-	-	-	-	-	20	-
Celulosa microcristalina CEOLUS KG-802	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Esterato de magnesio	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Total	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Presión de formación de comprimidos (kN)	5,42	6,95	10,07	7,76	9,95	7,73	12,18	9,50	7,19
Tiempo de disgregación (min:s)	5:19	6:53	6:54	7:1:4	7:55	8:03	8:43	9:38	9:09

45 Tal como se muestra en la tabla 5, se encontró que, con cualquier tipo de disgregante, pueden prepararse comprimidos que tienen una dureza constante a una presión de compresión de 13 kN o inferior, que estaba en el intervalo de resistencia a la presión del punzón, y que el tiempo de disgregación estaba dentro del plazo de 10 minutos. En particular, cuando se usó crospovidona, carmelosa de sodio o carmelosa de calcio, pudieron

prepararse comprimidos con una dureza constante a una presión de compresión de 10 kN o inferior, y el tiempo de disgregación estaba dentro del plazo de 9 minutos. Además, crospovidona proporcionó una reducción del tiempo de disgregación, en comparación con el ejemplo de formulación 15 que no comprendió ningún excipiente candidato, y la presión de compresión requerida era baja, mostrando el efecto de mejorar la capacidad de formación. Por otro lado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carboximetil-almidón de sodio no proporcionaron una reducción del tiempo de disgregación y requieren una alta presión de compresión, mostrando la tendencia a reducir la capacidad de formación. A partir de estos resultados, todos los tipos de disgregantes son útiles para comprimidos, pero, en particular, se sugirió que crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio eran notablemente útiles.

10 **Ejemplo de prueba 5 Pruebas de capacidad de formación y disgregación de comprimidos**

Usando crospovidona y carmelosa de sodio, que se encontró que proporcionaban una alta capacidad de formación y el efecto de mejorar la disgregación a comprimidos que comprenden compuesto A y laurilsulfato de sodio en el ejemplo de prueba 4, y usando otros componentes, cada uno incluido en la misma masa molecular en todos los ejemplos de formulación, se prepararon comprimidos de la siguiente manera a la presión de compresión adecuada para obtener una dureza objetivo (60 N) con una máquina de formación de comprimidos rotatoria y después se compararon. Los resultados se muestran en la tabla 6.

20 **Ejemplo de formulación 16**

Se mezclaron 200 g de compuesto A, 200 g de laurilsulfato de sodio (NIKKOL SLS, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.), 860 g de lactosa y 460 g de almidón de maíz entre sí en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y después se combinó de nuevo el producto resultante en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se colocaron los polvos mixtos obtenidos en un granulador de lecho fluidizado (Freund Corporation) y se granularon mientras se pulverizaban 800 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 7,5 % sobre los mismos, para obtener un material granulado. Se tamizó la cantidad total del material granulado obtenido a través de un tamiz con una abertura de 850 µm.

30 Después de eso, se añadieron 25 g de celulosa microcristalina, 7,5 g de crospovidona y 2,5 g de estearato de magnesio a 222,5 g del producto tamizado del material granulado y se mezclaron entre sí en una bolsa de polietileno. Después de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos con una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos.

35 **Ejemplo de formulación 17**

40 A 222,5 g del producto tamizado del material granulado obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 16, se les añadieron 25 g de celulosa microcristalina, 25 g de crospovidona y 2,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron entre sí en una bolsa de polietileno. Después de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos con una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos.

45 **Ejemplo de formulación 18**

50 A 222,5 g del producto tamizado del material granulado obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 16, se les añadieron 25 g de celulosa microcristalina, 7,5 g de carmelosa de sodio y 2,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron entre sí en una bolsa de polietileno. Después de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos.

Ejemplo de formulación 19

55 A 445 g del producto tamizado del material granulado obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 16, se les añadieron 50 g de celulosa microcristalina y 5 g de estearato de magnesio y se mezclaron entre sí en una bolsa de polietileno. Después de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos.

60

65

Tabla 6

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación			
	16	17	18	19
Compuesto A	20	20	20	20
Laurilsulfato de sodio	20	20	20	20
Lactosa monohidratada	86	86	86	86
Almidón de maíz	46	46	46	46
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	6	6	6	6
Crospovidona	6	20	-	-
Carmelosa de sodio	-	-	6	-
Celulosa microcristalina CEOLUS KG-802	20	20	20	20
Estearato de magnesio	2	2	2	2
Total	206	220	208	200
Presión de formación de comprimidos (kN)	8,4-9,1	6,6-7,7	11,4-11,6	9,7-10,0
Tiempo de disgregación (min)	6,34	5,33	7,08	8,01

Tal como se muestra en la tabla 6, se encontró: que se obtenía la misma tendencia que en el ejemplo de prueba

5 4; que el ejemplo de formulación 19 que no comprende ni crospovidona ni carmelosa de sodio tenía el tiempo de
disgregación más prolongado, y, entonces, el orden del tiempo de disgregación era de ejemplo de formulación 18
(6 partes en masa de carmelosa de sodio) > ejemplo de formulación 16 (6 partes en masa de crospovidona) >
ejemplo de formulación 17 (20 partes en masa de crospovidona); y que el orden de la presión de compresión
para obtener los comprimidos era de ejemplo de formulación 18 > ejemplo de formulación 19 > ejemplo de
formulación 16 > ejemplo de formulación 17. Según los presentes estudios, se demostró que la crospovidona es
10 más útil para la mejora de disgregación y la capacidad de formación, en comparación con el caso de añadir la
misma cantidad de carmelosa de sodio.

Ejemplo de prueba 6 Prueba de absorción

15 Se prepararon comprimidos recubiertos con película del ejemplo de formulación 20 (que comprende 20 mg de
compuesto A) y el ejemplo de formulación 21 (que comprende 4 mg de compuesto A), en los que ambos
comprimidos comprendían compuesto A y laurilsulfato de sodio, y el contenido de compuesto A era diferente de
uno con respecto a otro, y después se sometieron a la misma prueba de absorción que el ejemplo de prueba 2.

Ejemplo de formulación 20

20 Se pulverizó una disolución de recubrimiento con película que consistía en 6,8 g de un agente de recubrimiento y
81,2 g de agua purificada sobre 180 g de los comprimidos obtenidos en el ejemplo de formulación 19, usando un
dispositivo de recubrimiento (FREUND CORPORATION), para obtener el comprimido recubierto con película del
ejemplo de formulación 20. Como agente de recubrimiento, se usó un agente de recubrimiento habitual que
consistía en hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad, polietilenglicol, óxido de titanio y un agente colorante.

Ejemplo de formulación 21

25 Se mezclaron 12 g de compuesto A, 12 g de laurilsulfato de sodio (NIKKOL SLS, fabricado por Nikko Chemicals
Co., Ltd.), 354 g de lactosa y 138 g de almidón de maíz entre sí en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se
tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y después se
30 combinó de nuevo el producto resultante en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se colocaron los polvos
mixtos obtenidos en un granulador de lecho fluidizado (Powrex Corporation) y se granularon mientras se
pulverizaban 239 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 7,5 % sobre los mismos, para obtener un
material granulado. Se tamizó la cantidad total de los gránulos obtenidos a través de un tamiz con una abertura
de 850 µm.

35 40 Después de eso, se añadieron 20 g de celulosa microcristalina y 2 g de estearato de magnesio a 178 g de los
gránulos tamizados, seguido por combinación en una bolsa de polietileno. Se sometió la mezcla obtenida a
formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para
obtener comprimidos. Se pulverizó una disolución de recubrimiento con película que consistía en 6,8 g de un
45 agente de recubrimiento y 81,2 g de agua purificada sobre 180 g de los comprimidos obtenidos, usando un
dispositivo de recubrimiento (FREUND CORPORATION), para obtener el comprimido recubierto con película del
ejemplo de formulación 21.

Se sometieron estos ejemplos de formulación a una prueba de absorción de la siguiente manera.

Condiciones de experimento de absorción

Animales: perros Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 6 perros macho)

5 Condiciones de alimentación: ayuno durante 20 horas desde el día anterior

Dosis: 20 mg/cuerpo

10 Muestra de administración: ejemplos de formulación 20 y 21

10 Método de administración: administración oral con 50 ml de agua

15 Tratamiento previo: treinta minutos antes de la administración de la muestra de administración, se administraron disolución de sulfato de atropina para inyección intravenosa (10 µg/0,1 ml/kg) y disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 µg/0,1 ml/kg) por vía intravenosa y por vía intramuscular a los perros, respectivamente, y, después de eso, se administró la disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 µg/0,1 ml/kg) por vía intramuscular a los mismos, dos veces, con un intervalo de 45 minutos.

20 Treinta minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 4 horas y 8 horas tras la administración oral de los ejemplos de formulación 20 y 21, se extrajeron muestras de sangre a partir de cada animal y se midió la concentración en sangre del compuesto A (según cromatografía de líquidos/espectrometría de masas) y después se calcularon los valores de AUC, Cmáx y Tmáx. Los resultados se muestran en la tabla 7.

25 Tabla 7

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación	
	20	21
Compuesto A	1	1
Laurilsulfato de sodio	1	1
Lactosa hidratada	4,3	29,5
Almidón de maíz	2,3	11,5
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	0,3	1,5
Celulosa microcristalina	1	5
Estearato de magnesio	0,1	0,5
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad		
Polietilenglicol	0,3	1,5
Óxido de titanio		
Agente colorante		
Total	10,3	51,5
AUC, ng·h/ml	1174±233	971±250
Cmáx, ng/ml	343±86	281±102
Tmáx, h	3,7±0,8	2,3±1,4

A partir de los resultados de la tabla 7, se encontró que tanto el comprimido de 20 mg (ejemplo de formulación 20) como el comprimido de 4 mg (ejemplo de formulación 21) mostraron absorción sin problemas en los perros. Al comparar las propiedades de los dos tipos de comprimidos, se indicó que el comprimido de 20 mg era una formulación con Tmáx lento, mientras que el comprimido de 4 mg era una formulación que se absoría de manera relativamente inmediata, aunque sus valores de Tmáx variaron.

Ejemplo de prueba 7 Prueba de disgregación

35 Con el fin de encontrar una formulación farmacéutica que tenía una pequeña variación en los valores de Tmáx y una absorción inmediata, se prepararon los comprimidos de los ejemplos de formulación 22 a 32, cuyas composiciones se muestran en la tabla 8, de la siguiente manera, y se evaluaron los tipos y las cantidades de aditivos adicionales que van a añadirse a productos granulados que comprenden compuesto A y laurilsulfato de sodio. Se evaluó la disgregación según una prueba de disgregación usando agua como disolución de prueba.

40 Los resultados se muestran en la tabla 8.

Ejemplo de formulación 22

45 Se mezclaron 60 g de compuesto A, 60 g de laurilsulfato de sodio (NIKKOL SLS, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.), 258 g de lactosa y 138 g de almidón de maíz entre sí en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se colocaron los polvos mixtos obtenidos en un granulador de lecho fluidizado (Powrex Corporation) y después se granularon mientras se

pulverizaban 241 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 7,5 % sobre los mismos, para obtener gránulos. Se tamizó la cantidad total de los gránulos obtenidos a través de un tamiz con una abertura de 850 µm.

- 5 Después de eso, se añadieron lactosa hidratada (Super Tab 11 SD, DFE Pharma), celulosa microcristalina (CEOLUS pH-102, Asahi Kasei Corporation), crospovidona (Kollidon CL, BASF Corporation) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 500 g de comprimidos.
- 10 Ejemplo de formulación 23
- 15 Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD, fabricado por Roquette), celulosa microcristalina (CEOLUS pH-102), crospovidona (Kollidon CL) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 500 g de comprimidos.
- 20 Ejemplo de formulación 24
- 25 Ejemplo de formulación 25
- 30 Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802, fabricado por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (Kollidon CL) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 500 g de comprimidos.
- 35 Ejemplo de formulación 26
- 40 Ejemplo de formulación 27
- 45 Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), crospovidona (Kollidon CL-SF) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 300 g de comprimidos.
- 50 Ejemplo de formulación 28
- 55 Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), crospovidona (Kollidon CL-SF) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 400 g de comprimidos.
- 60 Ejemplo de formulación 29
- 65 Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), crospovidona (Kollidon CL-SF) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 400 g de comprimidos.

Ejemplo de formulación 30

Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), crospovidona (Kollidon CL-SF) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 500 g de comprimidos.

Ejemplo de formulación 31

Se añadieron D-manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 500 g de comprimidos.

Ejemplo de formulación 32

Se añadieron manitol (Pearlitol 100SD), celulosa microcristalina (CEOLUS pH-102) y estearato de magnesio a los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 22 y después se combinó la mezcla obtenida en una botella de vidrio para obtener una mezcla para compresión. Usando una máquina de ensayos de tracción/compresión universal (Shimadzu Corporation), se produjeron 500 g de comprimidos.

Tabla 8

(Unidad: partes en masa)		Ejemplo de formulación										
		22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Compuesto A		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Laurilsulfato de sodio		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Lactosa monohidratada		86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
Almidón de maíz		46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Lactosa monohidratada		217	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-manitol		-	217	-	217	74	59	158	138	242	267	267
Celulosa microcristalina	CEOLUS PH-102	50	50	89	-	-	-	-	-	-	-	50
	CEOLUS KG-802	-	-	-	50	30	30	40	40	50	50	-
Crospovidona		50	50	30	50	15	30	20	40	25	-	-
Esterato de magnesio		5	5	a	5	3	3	4	4	5	5	5
Total		500	500	300	500	300	300	400	400	500	500	500
Diámetro de comprimido (mm)		11	11	10	11	9	9	10	10	11	11	11
Presión de compresión (kN)		24	12	a	14	7,5	7,5	9	9	11	10	10
Dureza (N)		80	96	71	105	89	90	107	105	120	98	97
Tiempo de disgregación, agua (min:s)		2:51	1:34	3:28	1:34	4:30	4:19	3:29	4:27	3:12	9:17	7:36

En primer lugar, se evaluó la influencia de la adición de lactosa monohidratada y D-manitol. Como resultado, tal como se muestra en los resultados de los ejemplos de formulación 22 y 23, etc., la disgregación de los comprimidos en agua se mejoró significativamente mediante adición de D-manitol.

Posteriormente, se evaluaron el grado de celulosa microcristalina y la influencia de la adición de crospovidona. Como resultado, tal como se muestra en los resultados de los ejemplos de formulación 23 y 25 y los ejemplos de formulación 31 y 32, etc., el grado de celulosa microcristalina casi no afectó a la disgregación de los comprimidos. Por otro lado, a partir de los resultados de los ejemplos de formulación 25, 30 y 31, etc., se demostró que la adición de crospovidona contribuye en gran medida a la mejora de la propiedad de disgregación.

Finalmente, se evaluó exhaustivamente la influencia de las cantidades de aditivo de D-manitol, celulosa microcristalina y crospovidona. Como resultado, el tiempo de disgregación de todos los ejemplos de formulación 26 a 30 era más prolongado que el del ejemplo de formulación 25. La disgregación del ejemplo de formulación 27 (cantidad de adición adicional: 122 mg, crospovidona: 10 %), el ejemplo de formulación 29 (cantidad de adición adicional: 222 mg, crospovidona: 10 %) y el ejemplo de formulación 30 (cantidad de adición adicional: 322 mg, crospovidona: 5 %) era inferior a la del ejemplo de formulación 25 (cantidad de adición adicional: 322 mg, crospovidona: 10 %). Por consiguiente, se sugirió que la cantidad total de aditivos adicionales necesaria para preparar un comprimido que tiene una rápida disgregación es de aproximadamente 1,5 veces la cantidad de un

producto granulado y además que se necesita añadir el disgregante (crospovidona) en una cantidad de aproximadamente el 10 % basándose en la masa del comprimido.

Ejemplo de prueba 8

5 Los comprimidos de los ejemplos de formulación 33 y 34, cada uno de los cuales comprende 20 mg de compuesto A, en los que la cantidad del aditivo adicional era diferente uno de otro, y el comprimido del ejemplo de formulación 35 que comprende 4 mg de compuesto A, se prepararon de la siguiente manera, y se evaluó la absorción *in vivo* de manera similar al ejemplo de prueba 2. Los resultados se muestran en la tabla 9.

10 **Ejemplo de formulación 33**

15 Se mezclaron 80 g de compuesto A, 80 g de laurilsulfato de sodio (NIKKOL SLS, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.), 108 g de lactosa y 120 g de almidón de maíz entre sí en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se tamizó la cantidad total de la mezcla obtenida a través de un tamiz con una abertura de 500 µm y se combinó de nuevo el producto resultante en una bolsa de polietileno durante 1 minuto. Se colocó la mezcla obtenida en un granulador de lecho fluidizado (Powrex Corporation) y después se granuló mientras se pulverizaban 241 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 7,5 % sobre la misma, para obtener unos gránulos. Se tamizó la cantidad total de los gránulos obtenidos a través de un tamiz con una abertura de 850 µm.

20 Despues de eso, se añadieron 137 g de D-manitol (Pealitol 100SD), 30 g de celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), 30 g de crospovidona (Kollidon CL) y 3 g de estearato de magnesio a 100 g de los gránulos tamizados, seguido por combinación en una bolsa de polietileno. Se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos. Se pulverizó una disolución de recubrimiento con película que consistía en 7,7 g de un agente de recubrimiento y 92,3 g de agua purificada sobre 180 g de los comprimidos obtenidos, usando un dispositivo de recubrimiento (FREUND CORPORATION), para obtener el comprimido recubierto con película del ejemplo de formulación 33. Como agente de recubrimiento, se usó un agente de recubrimiento habitual que consistía en hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad, polietilenglicol, óxido de titanio y un agente colorante.

30 **Ejemplo de formulación 34**

35 A 125 g del producto tamizado de los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 33, se les añadieron 72,5 g de D-manitol (Pealitol 100SD), 25 g de celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), 25 g de crospovidona (Kollidon CL) y 2,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron entre sí en una bolsa de polietileno. Despues de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos. Se pulverizó una disolución de recubrimiento con película que consistía en 7,2 g de un agente de recubrimiento y 86,4 g de agua purificada sobre 180 g de los comprimidos obtenidos, usando un dispositivo de recubrimiento (FREUND CORPORATION), para obtener el comprimido recubierto con película del ejemplo de formulación 34.

40 **Ejemplo de formulación 35**

45 A 60 g del producto tamizado de los gránulos obtenidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 33, se les añadieron 129,6 g de D-manitol (Pealitol 100SD), 24 g de celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), 24 g de crospovidona (Kollidon CL) y 2,4 g de estearato de magnesio y se mezclaron entre sí en una bolsa de polietileno. Despues de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos. Se pulverizó una disolución de recubrimiento con película que consistía en 7,5 g de un agente de recubrimiento y 90,4 g de agua purificada sobre 180 g de los comprimidos obtenidos, usando un dispositivo de recubrimiento (FREUND CORPORATION), para obtener el comprimido recubierto con película del ejemplo de formulación 35.

55 Se sometieron estos ejemplos de formulación a una prueba de absorción de la siguiente manera.

55 **Condiciones de experimento de absorción**

Animales: perros Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 6 perros macho)

60 Condiciones de alimentación: ayuno durante 20 horas desde el día anterior

Dosis: 20 mg/cuerpo

Muestra de administración: ejemplos de formulación 33, 34 y 35

65 Método de administración: administración oral con 50 ml de agua

Tratamiento previo: treinta minutos antes de la administración de muestras, se administraron disolución de sulfato de atropina para inyección intravenosa (10 µg/0,1 ml/kg) y disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 µg / 0,1 ml / kg) por vía intravenosa y por vía intramuscular a los perros, respectivamente, y, después de eso, se administró la disolución de pentagastrina para inyección intramuscular (10 µg/0,1 ml/kg) por vía intramuscular dos veces, con un intervalo de 45 minutos.

Treinta minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas y 8 horas tras la administración oral de los ejemplos de formulación 33, 34, y 35, se extrajeron muestras de sangre a partir de cada animal y se midió la concentración en sangre del compuesto A (según cromatografía de líquidos/espectrometría de masas) y se calcularon los valores de AUC, Cmáx y Tmáx. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación		
	33	34	35
Compuesto A	1	1	1
Laurilsulfato de sodio	1	1	1
Lactosa monohidratada	1,4	1,4	1,4
Almidón de maíz	1,5	1,5	1,5
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	0,15	0,15	0,15
D-manitol	6,9	2,9	10,8
Celulosa microcristalina	1,5	1	2
Crospovidona	1,5	1	2
Esterato de magnesio	0,15	0,1	0,2
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad			
Polietilenglicol	0,45	0,3	0,6
Óxido de titanio			
Agente colorante			
Total	15,5	10,3	20,6
AUC, ng·h/ml	887±121	856±241	767±194
Cmáx, ng/ml	263±34	266±84	234±54
Tmáx, h	2,3±1,9	2,0±1,3	2,0±1,1

Tal como se muestra en la tabla 9, el valor de Tmáx tenía a acortarse en todos los ejemplos de formulación, y no se encontró ninguna diferencia en los perfiles de PK. Por tanto, se demostró que todos los ejemplos de formulación proporcionaban composiciones de formulación que tenían una pequeña variación en los valores de Tmáx y una absorción inmediata.

20 Ejemplo de prueba 9

Se prepararon unos gránulos que no comprendían alquil-sulfato de sodio de la siguiente manera, y se evaluó la influencia de alquil-sulfato de sodio sobre el procedimiento de producción del material granulado. Los resultados se muestran en la tabla 10.

25 Ejemplo de formulación 36

Se tamizaron 60 g de compuesto A, 60 g de laurilsulfato de sodio, 81 g de lactosa y 90 g de almidón de maíz a través de un tamiz con una abertura de 1700 µm y se colocaron en un granulador de lecho fluidizado (Freund Corporation). Despues de eso, se granuló la mezcla, mientras se pulverizaban 180 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 5 % sobre la misma, para obtener gránulos.

Ejemplo comparativo 18

35 Se tamizaron 60 g de compuesto A, 141 g de lactosa y 90 g de almidón de maíz a través de un tamiz con una abertura de 1700 µm y se colocaron en un granulador de lecho fluidizado (Freund Corporation). Despues de eso, se pretendía realizar una etapa de granulación mientras se pulverizaba hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 5 %. Sin embargo, los polvos no fluyeron en el recipiente y no pudieron granularse.

40 Ejemplo comparativo 19

Se tamizaron 30 g de compuesto A, 70,5 g de lactosa y 45 g de almidón de maíz a través de un tamiz con una abertura de 1700 µm y se colocaron en un granulador de lecho fluidizado (Freund Corporation). Antes de la pulverización de un líquido aglutinante, se pulverizó agua para fluidizar la mezcla. Despues de eso, se granuló la mezcla, mientras se pulverizaban 90 g de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad al 5 %, para obtener un material granulado.

Evaluación de propiedades físicas de polvos

5 Se evaluaron los polvos mixtos antes de la granulación del ejemplo de formulación 36 y el ejemplo comparativo 19 usando un dispositivo de ensayo de polvo (HOSOKAWA MICRON CORPORATION), para determinar las propiedades físicas de los polvos (ángulo de reposo, ángulo de derrumbamiento, densidad aparente, densidad de compactación e índice de compresibilidad). Los resultados se muestran en la tabla 10.

10 Tabla 10

(Unidad: partes en masa)	Ejemplo de formulación		Ejemplo comparativo
	36	18	19
Compuesto A	1	1	1
Laurilsulfato de sodio	1	0	0
Lactosa monohidratada	1,35	2,35	2,35
Almidón de maíz	1,5	1,5	1,5
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	0,15	0,15	0,15
Total	5	5	5
Pulverización con agua antes de pulverización de líquido aglutinante	No	No	Sí
Granulación	Possible	Imposible	Possible
Ángulo de reposo (°)	48,6	54,8	
Ángulo de derrumbamiento (°)	46,8	53,8	
Densidad aparente (g/ml)	0,28	0,3	
Densidad de compactación (g/ml)	0,56	0,68	
Índice de compresibilidad (%)	50	55,9	

15 Con respecto a las propiedades físicas de los polvos, el ensayo realizado según la armonización internacional se describe en el punto "26. Fluidez de polvos" de la farmacopea japonesa, 17^a edición. En esta publicación, el índice de compresión, la densidad aparente (ρ aparente) y la densidad de compactación (ρ compactación) se definen de la siguiente manera.

$$\text{Índice de compresibilidad} = (\rho \text{ compactación} - \rho \text{ aparente}) / \rho \text{ compactación} \times 100$$

20 Además, en la farmacopea japonesa, 17^a edición, si se consulta la "Tabla 1. Propiedades de flujo y ángulos de reposo correspondientes", se describe que "cuando el ángulo de reposo supera 50°, el flujo pocas veces es aceptable con fines de fabricación". Basándose en esta descripción, cuando se compara el ejemplo de formulación 36 con el ejemplo comparativo 19, el ángulo de reposo es inferior a 50° y se mejora debido a la presencia de laurilsulfato de sodio. Por tanto, se encontró que, en la presente invención, la adición de alquil-sulfato de sodio incluyendo laurilsulfato de sodio proporciona los efectos de un deslizante.

25

Ejemplo de prueba 10

30 Se sometió un material granulado que no comprendía alquil-sulfato de sodio a formación de comprimidos para preparar comprimidos de la siguiente manera, y se evaluó el efecto de alquil-sulfato de sodio sobre el procedimiento de fabricación de los comprimidos.

Ejemplo de formulación 37

35 Se tamizó la cantidad total de los gránulos obtenidos en el ejemplo de formulación 36 a través de un tamiz con una abertura de 600 µm. Se añadieron 261,61 g de D-manitol (Pearlitol 100SD), 48 g de celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802), 48 g de crosovidona (Kollidon CL) y 2,4 g de estearato de magnesio a 120 g de los gránulos tamizados y se combinó la mezcla en una bolsa de polietileno. Despues de eso, se sometió la mezcla obtenida a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos.

40

Ejemplo comparativo 20

45 Usando los gránulos obtenidos en el ejemplo comparativo 19, se obtuvieron comprimidos de la misma manera que el ejemplo de formulación 37.

Evaluación de la presión de expulsión tras la formación de comprimidos

Se evaluaron los comprimidos del ejemplo de formulación 37 y el ejemplo comparativo 20 en cuanto a la fuerza requerida para expulsar los comprimidos a partir de la máquina de formación de comprimidos. Los resultados se muestran en la figura 1.

Durante la formación de comprimidos durante 60 minutos, la fuerza de expulsión para el ejemplo de formulación 37 era constante, pero la fuerza de expulsión para el ejemplo comparativo 20 aumentó 5 minutos tras el inicio de la formación de comprimidos, aumentó adicionalmente a lo largo del tiempo hasta 30 minutos tras el inicio de la formación de comprimidos, y después de eso todavía se necesitó una alta fuerza de expulsión.

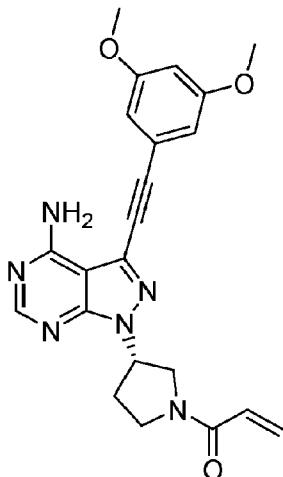
También se compararon entre sí los comprimidos del ejemplo de formulación 37 y el ejemplo comparativo 20, en cuanto a las condiciones de una matriz y un punzón, a 30 minutos tras el inicio de la formación de comprimidos. En ambos comprimidos, los polvos no se adhirieron al punzón, y se confirmó la ausencia de adherencia. Sin embargo, en el ejemplo comparativo 20, se observó la adhesión de polvos a la matriz. Como tal, se confirmaron muchas rayas verticales en la superficie lateral de los comprimidos obtenidos, y se produjo fricción de matriz como uno de los fallos de formación de comprimidos en los comprimidos del ejemplo comparativo 20, que no comprendía laurilsulfato de sodio. En cambio, no se observó tal fricción de matriz en el ejemplo de formulación 37.

A partir de estos resultados, se encontró que, en la presente invención, la adición de laurilsulfato de sodio proporciona el efecto de mejorar la fricción de matriz como uno de los fallos de formación de comprimidos.

REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica que comprende (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona que tiene la siguiente estructura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y laurilsulfato de sodio:

[Fórmula 1]



10 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende laurilsulfato de sodio en un intervalo de 0,05 a 15 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

15 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, que comprende laurilsulfato de sodio en un intervalo de 0,2 a 5 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

20 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio.

5. Composición según la reivindicación 4, que comprende crospovidona.

25 6. Composición según la reivindicación 5, que comprende crospovidona en un intervalo de 0,1 a 20 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

30 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en D-manitol y lactosa.

35 8. Composición según la reivindicación 7, que comprende D-manitol en un intervalo de 0,1 a 20 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

40 9. Composición según la reivindicación 7, que comprende lactosa en un intervalo de 0,1 a 30 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un disgregante.

45 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de jarabe, polvo, gránulo, comprimido o cápsula.

12. Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la disolución de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la producción de una composición farmacéutica.

13. Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la absorción de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma en la producción de una composición farmacéutica.

14. Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la propiedad lubricante de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la producción de una composición farmacéutica.

15. Uso de laurilsulfato de sodio como agente de mejora de la fluidez de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la producción de una composición farmacéutica.

10

FIGURA

