

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 903 149**

51 Int. Cl.:

A61K 49/04 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2013 PCT/JP2013/063278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13172297**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2013 E 13790955 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.12.2021 EP 2851075**

54 Título: **Preparación que contiene derivado de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado**

30 Prioridad:

14.05.2012 JP 2012110417

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

31.03.2022

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**MASHIMO, AKIRA y
ICHIO, SHUNJI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 903 149 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

Preparación que contiene derivado de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación que contiene derivados de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado, especialmente, que mejora el perfil de disolución y la estabilidad del ácido 4-metilbencenosulfónico de 17-(ciclopropilmetil)-6, 7-dideshidro-4, 5 α -epoxi-3, 6, 14-trihidroxi-N-[2-(3-fenil-1, 2, 4-oxadiazol-5-il) propan-2-il] morfinan-7-carboxamida.

Técnica anterior

- 10 Se usa un agonista del receptor opioideo, tal como la morfina, como analgésico muy eficaz, pero induce fuertes náuseas, arcadas, estreñimiento, ischuria, comezón y similares como efectos secundarios. Se usan clínicamente diversos antieméticos y laxantes. Sin embargo, ninguno de ellos presenta un efecto suficiente, y se pide un agente que reduzca de forma excelente un efecto adverso para mejorar la CDV de los pacientes.

- 15 La publicación de patente 1 describe derivados de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado (también denominado en lo sucesivo el "presente derivado") como agente que reduce un efecto adverso. Con respecto a la preparación sólida que contiene el presente derivado, especialmente el ácido 4-metilbencenosulfónico de 17-(ciclopropilmetil)-6, 7-dideshidro-4, 5 α -epoxi-3,6,14-trihidroxi-N- [2-(3-fenil-1, 2, 4-oxadiazol-5-il) propan-2-il]morfinan-7-carboxamida (compuesto A, también denominado en lo sucesivo el "presente compuesto"), que es eficaz como el agente anterior en reducir un efecto adverso, la eficacia del fármaco se puede disminuir, dependiendo del agente aditivo, cuando el
- 20 perfil de disolución es bajo, especialmente la velocidad de disolución en la fase temprana después del comienzo de la prueba de disolución. Además, se debe añadir un pigmento para distinguir la preparación, pero amenaza con reducir la estabilidad temporal y la estabilidad a la luz. En la preparación que contiene el compuesto distinto de los presentes derivados, se desvelan la mejora del perfil de disolución (publicación de patente 2-6) y la mejora de la estabilidad del compuesto (publicación de patente 7-12). Sin embargo, la estructura química entre el compuesto en la publicación anterior y los derivados de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado es muy diferente, y la preparación en la publicación
- 25 de patente no siempre mejora el perfil de disolución y la estabilidad de los presentes derivados.

Estado de la técnica

Publicación de patente

- [Publicación de patente 1] Folleto de publicación internacional de WO 2006/126637
- 30 [Publicación de patente 2] JP-A N.º 8-333253
- [Publicación de patente 3] JP-A N.º 2009-501694
- [Publicación de patente 4] Folleto de publicación internacional de WO 2009/101940
- [Publicación de patente 5] JP-A N.º 2004-521146
- [Publicación de patente 6] JP-A N.º 2009-501694
- 35 [Publicación de patente 7] JP-A N.º 2005-520785
- [Publicación de patente 8] JP-A N.º 2005-535671
- [Publicación de patente 9] JP-A N.º 2006-306754
- [Publicación de patente 10] JP-A N.º 2011-105694
- [Publicación de patente 11] JP-A N.º 2010-229075
- 40 [Publicación de patente 12] Folleto de publicación internacional de WO 2006/38661

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 45 Por lo tanto, se ha solicitado el desarrollo de una preparación que tenga un perfil de disolución mejorada de los presentes derivados o el presente compuesto, especialmente la velocidad de disolución en la fase temprana, y la estabilidad temporal y la estabilidad a la luz, y que tenga discriminación.

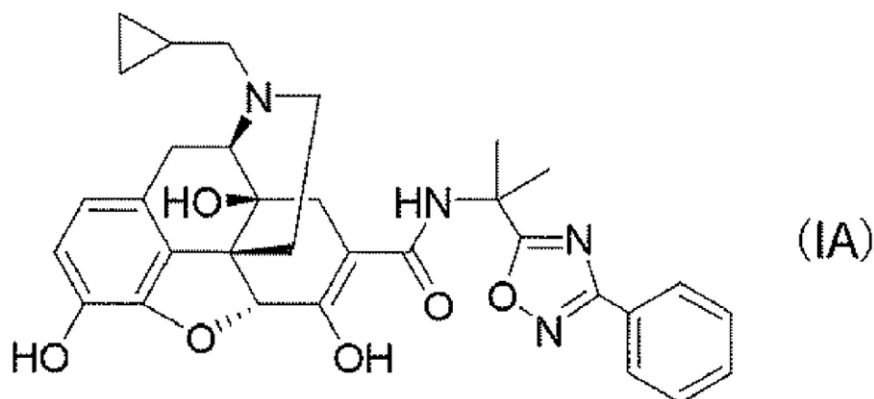
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores estudiaron profundamente y encontraron que el perfil de disolución y la estabilidad se pueden mejorar por agentes aditivos opcionales en una preparación que contiene el presente derivado y el presente compuesto. Es decir, usando croscarmelosa sódica o crospovidona como disgregante, y sin usar óxido de titanio como pigmento, usando un pigmento tal como óxido férrico, colorante de alquitrán, colorante natural y similares, se puede fabricar la formulación que mejora el perfil de disolución y la estabilidad y que tiene discriminación.

Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) una preparación sólida que comprende la sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un solvato del compuesto o la sal como principio activo:

[Fórmula química 1]



(2) la preparación sólida según lo anterior (1), que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA) o el solvato del mismo como principio activo y un disgregante,

(3) la preparación sólida, que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato del mismo como principio activo, y el disgregante, en donde la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es superior al 85 % después de 15 minutos del inicio de la prueba en el segundo método (el método de paleta) de la prueba de disolución regulada en la 15ª Farmacopea Japonesa revisada,

(4) la preparación sólida, que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato del mismo como un principio activo, y el disgregante, en donde la cantidad de sustancias relativas del compuesto representado por la fórmula (IA) es inferior al 0,2 % a 40 °C, la humedad relativa del 75 % durante una conservación de un mes,

(5) la preparación sólida según los anteriores (3) o (4), que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato del mismo como principio activo, y el disgregante, en donde la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es superior al 85 % después de 15 minutos del inicio de la prueba en el segundo líquido de la prueba de disolución regulada en la Farmacopea Japonesa, y la cantidad de sustancias relativas del compuesto representado por la fórmula (IA) es inferior al 0,2 % a 40 °C, humedad relativa del 75 % durante una conservación de un mes,

(6) la preparación sólida según uno cualquiera de los anteriores (1) a (5), en donde el principio activo es la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal,

(7) la preparación sólida según uno cualquiera de los anteriores (1) a (6), en donde el disgregante es uno o más seleccionados del grupo que consiste en disgregante de tipo celulosa, disgregante de tipo almidón y disgregante de tipo vinilo,

(8) la preparación sólida según lo anterior (7), en donde el disgregante es disgregante de tipo celulosa,

(9) la preparación sólida según lo anterior (8), en donde el disgregante de tipo celulosa es una sal de sodio,

(10) la preparación sólida según lo anterior (8), en donde el disgregante de tipo celulosa es croscarmelosa sódica,

(11) la preparación sólida según lo anterior (7), en donde el disgregante es disgregante de tipo vinilo,

(12) la preparación sólida según lo anterior (11), en donde el disgregante de tipo vinilo es crospovidona,

- (13) la preparación sólida según uno cualquiera de los anteriores (6) a (12) que contiene 0,25 a 250 partes en peso de disgregante basado en 1 parte en peso de principio activo, que es la sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de acetato o clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal,
- 5 (14) la preparación sólida según uno cualquiera de los anteriores (1) a (13), que contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio,
- (15) la preparación sólida según uno cualquiera de los anteriores (1) a (13), que contiene óxido férrico, y no contiene sustancialmente óxido de titanio,
- 10 (16) la preparación sólida de recubrimiento, en donde la capa de recubrimiento se forma sobre la superficie de la preparación sólida según uno cualquiera de los anteriores (1) a (15),
- (17) la preparación sólida según lo anterior (16), que contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento,
- 15 (18) la preparación sólida según lo anterior (16), que contiene óxido férrico y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento,
- (19) la preparación sólida de recubrimiento según lo anterior (18), en donde la capa de recubrimiento se forma sobre la superficie de la preparación sólida que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de acetato o clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal y croscarmelosa sódica,
- 20 (20) la preparación sólida, que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de acetato o clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal, y contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio,
- 25 (21) la preparación sólida de recubrimiento, en donde la capa de recubrimiento se forma sobre la superficie de la preparación sólida que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de acetato o clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal, que contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento,
- 30 (22) la preparación sólida o la preparación sólida de recubrimiento según uno cualquiera de los anteriores (14) a (21), en donde el óxido férrico es sesquióxido de hierro y/o sesquióxido de hierro amarillo,
- (23) la preparación sólida o la preparación sólida de recubrimiento según uno cualquiera de los anteriores (1) a (22), en donde la preparación es un comprimido o un gránulo.

Efecto de la invención

- 35 Cuando la preparación que contiene derivados de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado de la presente invención contiene croscarmelosa sódica o crospovidona en la preparación, la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) puede ser superior al 85 % en la etapa temprana de la prueba de disolución, especialmente después de 15 minutos del inicio de la prueba de disolución. Además, sin usar dióxido de titanio como pigmento, usando un pigmento tal como óxido férrico, colorante de alquitrán, colorante natural y similares, se puede
- 40 fabricar la formulación que mejora el perfil de disolución y la estabilidad y que tiene discriminación.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] El perfil de disolución del presente compuesto en el caso de cambiar el tipo de disgregante

[Fig. 2] El perfil de disolución del presente compuesto en el caso de cambiar el contenido (0,1 mg) del presente compuesto

- 45 [Fig. 3] El perfil de disolución del presente compuesto en el caso de cambiar el contenido (0,2 mg) del presente compuesto

Mejor modo para llevar a cabo la invención

- El agente para reducir un efecto adverso inducido por el compuesto que tiene la actividad agonista de receptor opioideo es normalmente una sal de ácido p-toluenosulfónico de derivados de morfinano sustituido con 7-carbamoilo 6,7-insaturado, preferentemente el compuesto representado por la fórmula anterior (IA) (compuesto A), o un solvato del mismo.
- 50

Estas sales se pueden formar por un método convencional.

Más preferentemente, el agente es un cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula anterior (IA), o el cristal del solvato de la sal, especialmente preferentemente ácido 4-metilbencenosulfónico de 17-(ciclopropilmetil)-6,7-dideshidro-4,5 α -epoxi-3,6,14-trihidroxi-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il]morfinan-7-carboxamida.

El cristal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (compuesto A) representado por la fórmula anterior (IA) no tiene humedad y tiene excelente estabilidad. Además, el cristal existe en un estado de cristal en la preparación sólida. El presente compuesto, el método de fabricación del cristal del compuesto, las propiedades del mismo y similares se describen en las reivindicaciones y las descripciones en los folletos de publicación internacional de WO 2006/126637 y WO2012/063933.

La solubilidad en agua de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula anterior (IA), concretamente el ácido 4-metilbencenosulfónico de 17-(ciclopropilmetil)-6,7-dideshidro-4,5 α -epoxi-3,6,14-trihidroxi-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il]morfinan-7-carboxamida, es superior al 1.000 μ g/ml a pH 1 o 4, pero la solubilidad en agua a pH 7 disminuye con respecto a la solubilidad a pH 1 o 4.

Un contenido de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula anterior (IA), o el solvato del presente compuesto o la sal, especialmente el contenido del presente compuesto, puede ser preferentemente una cantidad a la que se obtiene la eficacia del fármaco. Por ejemplo, el contenido es del 0,01 al 20 % en peso, preferentemente del 0,025 al 17,5 en peso, más preferentemente del 0,05 al 15 en peso, basado en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es superior a estas cantidades, existe una posibilidad de que el comprimido no se pueda formar y, cuando el contenido es inferior a estas cantidades, existe una posibilidad de que la cantidad descompuesta de principio activo sea mayor.

La presente preparación puede contener un disgregante; se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios, y ejemplos incluyen disgregante de tipo celulosa, disgregante de tipo almidón y disgregante de tipo vinilo. Los ejemplos del disgregante de tipo celulosa incluyen croscarmelosa sódica, carmelosa sódica, carmelosa cálcica, carmelosa, celulosa cristalina, celulosa cristalina•carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Los ejemplos de disgregante de tipo almidón incluyen carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilalmidón, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado y similares. Los ejemplos de disgregante de tipo vinilo incluyen polivinilpirrolidona, crospovidona y similares. Preferentemente es un disgregante de tipo celulosa y disgregante de tipo vinilo, en el caso del disgregante de tipo celulosa, más preferentemente croscarmelosa sódica, carmelosa sódica, celulosa cristalina • carmelosa sódica, especialmente es preferible la croscarmelosa sódica.

Un contenido del disgregante es de 0,25 a 250 partes en peso de disgregante basado en 1 parte en peso del presente compuesto, especialmente la sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de acetato y clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (IA), o el solvato de el presente compuesto, o la sal, preferentemente 0,375 a 225 partes en peso, más preferentemente desde 0,5 hasta 200 partes en peso. Un contenido del disgregante es normalmente desde el 1 hasta el 30 % en peso, preferentemente desde el 2,5 hasta el 25 % en peso, más preferentemente desde el 5 hasta el 20 % en peso por la preparación. Cuando el contenido es mayor que este contenido, existe la posibilidad de que una preparación se vuelva mayor. Cuando el contenido es más pequeño de este contenido, existe la posibilidad de que una preparación no presente disgregación ni disolución particularmente buena de las preparaciones.

Como el perfil de disolución influye normalmente en la absorción del fármaco, es preferible que los perfiles de disolución en la fase temprana de la prueba de disolución sean altos. El perfil de disolución en la fase temprana de la prueba de disolución está afectado por un disgregante. Por ejemplo, cuando se realiza la prueba de disolución en el segundo método (el método de paleta) de la prueba de disolución en la 15ª Farmacopea Japonesa revisada de la preparación antes del recubrimiento del agente de recubrimiento (también denominado en lo sucesivo la "preparación sólida"), 1) la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 85 % después de 15 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 87,5 %, más preferentemente superior al 90 %, 2) la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 60 % después de 5 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 62,5 %, más preferentemente superior al 65 %, y la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 85 % después de 15 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 87,5 %, más preferentemente superior al 90 %, 3) la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 60 % después de 5 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 62,5 %, más preferentemente superior al 65 %, y la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 85 % después de 15 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 87,5 %, más preferentemente superior al 90 %, y la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 90 % después de 30 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 92,5 %, más preferentemente superior al 95 %, 4) la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 85 % después de 15 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 87,5 %, más preferentemente superior al 90 %, y la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es normalmente superior al 90 %

después de 30 minutos de la prueba de disolución, preferentemente superior al 92,5 %, más preferentemente superior al 95 %.

La disgregación de la preparación de la presente invención está muy afectada por el disgregante, y la disgregación puede ser adecuada para la absorción del presente compuesto *in vivo*. Cuando se realiza la prueba de disgregación del método general en la 15ª Farmacopea Japonesa revisada de la preparación sólida en la presente invención, el tiempo de disgregación es normalmente no más de 120 segundos, preferentemente no más de 115 segundos, más preferentemente no más de 110 segundos.

La sustancia relativa del presente compuesto en la preparación de la presente invención está muy afectada por el disgregante. Hay un hidróxido de compuesto representado por la fórmula (I) como la principal sustancia relativa. Por ejemplo, cuando la preparación sólida se conserva a 40 °C, 75 % de humedad relativa, durante un mes, la suma de toda la sustancia relativa con respecto al presente compuesto (también denominado en lo sucesivo "toda la sustancia relativa") es normalmente inferior al 0,3 %, preferentemente inferior al 0,25 %, más preferentemente inferior al 0,2 %. Cuando el contenido de sustancia relativa es superior a este contenido, existe la posibilidad de que pueda haber toxicidad.

La presente preparación puede contener un disgregante; se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios, un excipiente preferible puede ser un excipiente que puede ser comprimido directamente. Los ejemplos de excipiente incluyen D-manitol, jarabe de almidón de maltosa hidrogenado en polvo, glucosa, fructosa, lactosa, eritritol, maltitol, trehalosa, sorbitol, sacarosa, fructo-oligosacárido, palatinosa, maltosa (maltosa), almidón de maltosa hidrogenada, jarabe en polvo, jarabe de almidón, fructosa, lactulosa, lactitol de lactosa hidrogenado, azúcar de la miel, D-sorbitol, xilitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, anhídrido silícico, fosfato de calcio anhidro, carbonato cálcico precipitado, silicato de calcio y similares. Preferentemente es D-manitol.

Un contenido de excipiente es normalmente del 50 al 95 % en peso, preferentemente del 60 al 92,5 % en peso, más preferentemente del 70 al 90 % en peso por preparación. Cuando un contenido es mayor que este contenido, existe la posibilidad que una preparación en sí misma pueda aumentar su tamaño. Cuando un contenido es más pequeño que este contenido, no se puede formar el comprimido.

La preparación puede contener un lubricante; se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios. Los ejemplos de lubricante incluyen sal metálica de estearato, éster de ácido graso de sacarosa, talco, dióxido de silicio hidratado y similares, pero preferentemente es sal metálica de estearato. Los ejemplos de sales metálicas de estearato incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, pero preferentemente es estearato de magnesio.

Un contenido del lubricante es normalmente del 0,05 al 10 % en peso, preferentemente del 0,075 al 7,5 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 5 % en peso por preparación. Cuando un contenido es mayor que este contenido, existe la posibilidad de que el perfil de disolución de preparación sea bajo. Cuando un contenido es más pequeño que este contenido, existe la posibilidad de que no se pueda formar un comprimido.

La presente preparación puede contener un pigmento o un agente de color, se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios. Los ejemplos de un pigmento o un agente de color incluyen óxido férrico, colorante de alquitrán, colorante natural y similares. Los ejemplos de óxido férrico incluyen óxido férrico rojo, óxido de hierro amarillo, óxido férrico amarillo, óxido de hierro negro y similares. Los ejemplos de colorante de alquitrán incluyen laca de aluminio Food Yellow No. 4, laca de aluminio Food Blue No. 1, laca de aluminio Food Red No. 3, Food blue No. 1, Food blue No. 2, Food yellow No. 4, Food yellow No. 5, Food red No. 102, Food red No. 2, Food red No. 3 y similares. Los ejemplos de pigmento natural incluyen extracto de hoja verde de centeno en extracto turmerico, β -carotina, líquido de carotina, clorofilina sódica de cobre, clorofila de cobre, un producto final de extracto de hoja verde de centeno, un polvo seco de producto final de extracto de hoja verde de centeno, un producto final de extracto de hoja verde de centeno y similares. Sin embargo, no se desea que contenga el pigmento que descompone el presente compuesto, especialmente la sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato del mismo, bajo la estabilidad temporal durante el almacenamiento o la fotoirradiación. Por ejemplo, cuando la luz irrita la preparación que contiene el presente compuesto y óxido de titanio, aumenta la cantidad de sustancias relativas del compuesto. Por lo tanto, no se desea que contenga sustancialmente óxido de titanio en la preparación.

"No contiene sustancialmente óxido de titanio" significa que la cantidad de óxido de titanio por preparación es inferior al 0,001 % en peso.

Cuando se irradia con ultravioleta el óxido de titanio que normalmente se usa como pigmento, se genera radical libre en presencia de agua y oxígeno. Este radical libre tiene alta capacidad de oxidación y pueden surgir opcionalmente

oxidantes del compuesto. Puesto que se supone que el compuesto de sustancia relativa del presente compuesto aumenta por radical libre, se selecciona un pigmento que no genera radical libre.

5 Un contenido del pigmento o agente de color es normalmente 0,001 a 1 partes en peso basado en el presente compuesto, especialmente la sal de ácido p-toluenosulfónico, acetato, o sal de clorhidrato de 1 parte en peso del compuesto representado por la fórmula (IA), o el solvato del presente compuesto, o la sal, preferentemente 0,0025 a 0,75 partes en peso, más preferentemente 0,05 a 0,5 partes en peso. Un contenido del pigmento o agente de color es normalmente del 0,001 al 2 % en peso, preferentemente del 0,0025 al 1,5 % en peso, más preferentemente del 0,005 al 1 % en peso por preparación.

10 La presente preparación puede recubrir el agente de recubrimiento sobre la superficie de la preparación; se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios. Los ejemplos de un agente de recubrimiento incluyen hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), poli(alcohol vinílico), etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carmelosa, carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímero de PVA, líquido de dispersión de copolímero ácido acrílico etilo • metacrilato de metilo, copolímero de amino-metacrilato de alquilo, Opadry, carnabaro, polímeros de carboxivinilo, copolímero de metacrilato seco, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo • metacrilato de metilo, alcohol estearílico, Shellac, cetanol, succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, fumarato • ácido esteárico, • mezcla de poli(acetato de vinil acetal dietilamino) • hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato de vinil acetal dietilamina), poli(alcohol vinílico), copolímero de metacrilato, copolímero de acrilato de 2-metil-5-vinilpiridinmetilo • ácido metacrílico y similares, preferentemente hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa). En la presente memoria descriptiva, la preparación después del recubrimiento del agente de recubrimiento se refiere a "la preparación sólida de recubrimiento", la capa que recubrió el agente de recubrimiento se refiere a "la capa de recubrimiento".

25 Un contenido de agente de recubrimiento es normalmente del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,25 al 7,5 % en peso, más preferentemente del 0,5 al 5 % en peso por preparación. Cuando el contenido es mayor que este contenido, existe la posibilidad de que una velocidad de disolución de la preparación sea baja. Cuando el contenido es más pequeño que este contenido, existe la posibilidad de que se dañe una membrana de recubrimiento.

Un pigmento o el agente colorante pueden estar contenidos en la preparación sólida, pero pueden estar contenidos en la preparación sólida de la preparación sólida de recubrimiento y/o la capa de recubrimiento.

30 Para realizar el proceso de recubrimiento eficazmente, la preparación puede contener un plastificante o un agente dispersante en el agente de recubrimiento; se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios. Los ejemplos de un plastificante o un agente dispersante incluyen macrogol, tales como macrogol 1000, macrogol 1500, macrogol 1540, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 8000, macrogol 20000, macrogol 35000 (polietilenglicol de peso molecular medio 1000-35.000) y similares, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de sacarosa, aceite de ricino y talco, y similares. Pero no se desea que contenga un plastificante o un agente dispersante que descompone el presente derivado, en particular la sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de acetato y clorhidrato del compuesto representado por la fórmula (IA), o el presente compuesto, o un solvato del mismo de sal de adición de ácido, especialmente el presente compuesto. Por ejemplo, no se desea que contenga sustancialmente un citrato de sodio en esta preparación. "Que no contiene sustancialmente un citrato de sodio"

40 significa que la cantidad de citrato de sodio es inferior al 0,001 % en peso por preparación.

La preparación puede contener un agente aditivo, excepto los mencionados anteriormente; si fuera necesario, se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, normas farmacéuticas fuera de la Farmacopea Japonesa, excipientes farmacéuticos japoneses y normas japonesas de aditivos alimentarios. Además, el contenido de estos agentes aditivos puede ser una cierta relación. Los ejemplos de agente aditivo, excepto los mencionados anteriormente, incluyen el aglutinante, perfume, agente de fluidez, agente enmascarador del sabor y similares.

45

Los ejemplos de un aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, goma arábica, goma arábica en polvo, gelatina, agar, dextrina, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), celulosa cristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carmelosa, carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa y similares.

50

Los ejemplos de perfume incluyen extracto de naranja, aceite de naranja, caramelo, alcanfor, aceite de corteza de canela, aceite de menta verde, extracto de fresa, extracto de chocolate, aroma de cereza, aceite de naranja amarga, aceite de pino, aceite de menta, aroma de vainilla, extracto amargo, aroma de frutas, extracto de menta, aroma de mezclas, aroma de menta, mentol, limón en polvo, aceite de limón, aceite de rosa y similares.

55 Los ejemplos de agente de fluidez incluyen dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, talco y similares.

Los ejemplos de agente enmascarador del sabor incluyen aspartamo, sucralosa, glicina, cloruro sódico, cloruro de magnesio, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido cítrico y la sal, ácido cítrico anhidro, ácido L-glutámico y

la sal, ácido succínico y la sal, ácido acético, ácido tartárico y la sal, hidrogenocarbonato de sodio, ácido fumárico y la sal, ácido málico y la sal, ácido acético glacial, ácido inosínico disódico, miel y similares.

Cuando el principio activo anterior y el agente aditivo no están en el intervalo de reducción del perfil de disolución de un principio activo y estabilidad, la cantidad opcional se puede usar sola o en mezcla. En la preparación sólida, la combinación de preferentemente principio activo y aditivos es 1) presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona, 2) presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico, 3) presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico / manitol, 4) presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico / manitol/ estearato de magnesio, 5) presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / manitol, 6) presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / manitol/ estearato de magnesio. Cualquier combinación anterior no contiene óxido de titanio. En la preparación sólida de recubrimiento, la combinación de un principio activo y un agente aditivo es el anterior 1)~4) en la parte de preparación sólida, y la combinación es 1) hipromelosa, 2) hipromelosa / óxido férrico en la parte de la capa de recubrimiento, y en cualquier combinación, el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona es 0,25 a 250 partes en peso, preferentemente 0,375 a 225 partes en peso, y más preferentemente 0,5 a 200 partes en peso basado en 1 parte en peso del presente compuesto. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, más preferentemente, el presente derivado es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto/croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona es 0,25 a 250 partes en peso, preferentemente 0,375 a 225 partes en peso, y más preferentemente 0,5 a 200 partes en peso, el contenido de óxido férrico es normalmente 0,001 a 1 partes en peso, preferentemente 0,0025 a 0,75 partes en peso, y más preferentemente 0,05 a 0,5 partes en peso basado en 1 parte en peso de el presente compuesto. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso y el óxido de titanio no está contenido prácticamente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico / manitol, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona, óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico / manitol / estearato de magnesio, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona, óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, el estearato de magnesio es 0,05 a 10 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, el estearato de magnesio es 0,075 a 7,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, el estearato de magnesio es 0,1 a 5 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / óxido férrico / manitol / estearato de magnesio y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa / óxido férrico, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona, óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, el estearato de magnesio es 0,05 a 10 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, el estearato de magnesio es 0,075 a 7,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, el estearato de magnesio es 0,1 a 5 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / manitol y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa / óxido férrico, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona, óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / croscarmelosa sódica o crospovidona / manitol / estearato de magnesio y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa / óxido férrico, el contenido de croscarmelosa sódica o crospovidona, óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 1 a 30 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 2,5 a 25 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, la croscarmelosa sódica o crospovidona es 5 a 20 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, el estearato de magnesio es 0,1 a 5 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / óxido férrico, el contenido de óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es normalmente 0,001 a 1 parte en peso, preferentemente es 0,0025 a 0,75 partes en peso, más preferentemente es 0,05 a 0,5 partes en peso. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / óxido férrico / manitol, el contenido de óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / óxido férrico / manitol / estearato de magnesio, el contenido de óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado

5

10

20

30

40

50

60

férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

- 5 Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / óxido férrico / manitol / estearato de magnesio y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa / óxido férrico, el contenido de óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, el estearato de magnesio es 0,05 a 10 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, el estearato de magnesio es 0,075 a 7,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, el estearato de magnesio es 0,1 a 5 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

- 20 Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / manitol y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa / óxido férrico, el contenido de óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

- 30 Cuando la preparación sólida es una combinación del presente compuesto / manitol / estearato de magnesio y la preparación sólida de recubrimiento en donde la capa de recubrimiento, que está recubierta sobre la superficie de preparación sólida, es hipromelosa / óxido férrico, el contenido de óxido férrico basado en 1 parte en peso del presente compuesto es como se ha mencionado anteriormente. Además, cada contenido por preparación es tal que, normalmente, el presente compuesto es 0,01 a 20 % en peso, el manitol es 50 a 95 % en peso, el estearato de magnesio es 0,05 a 10 % en peso, la hipromelosa es 0,1 a 10 % en peso, el óxido férrico es 0,001 a 2 % en peso, preferentemente, el presente compuesto es 0,025 a 17,5 % en peso, el manitol es 60 a 92,5 % en peso, el estearato de magnesio es 0,075 a 7,5 % en peso, la hipromelosa es 0,25 a 7,5 % en peso, el óxido férrico es 0,0025 a 1,5 % en peso, más preferentemente, el presente compuesto es 0,05 a 15 % en peso, el manitol es 70 a 90 % en peso, el estearato de magnesio es 0,1 a 5 % en peso, la hipromelosa es 0,5 a 5 % en peso, el óxido férrico es 0,005 a 1 % en peso y el óxido de titanio no está contenido sustancialmente en la preparación.

- 40 La forma farmacéutica de la preparación en la presente invención puede ser la preparación sólida que está normalmente prescrita en las reglas generales para las preparaciones de la Farmacopea Japonesa, preferentemente es un comprimido. Los ejemplos de comprimido incluyen comprimido de liberación sostenida que controla la velocidad de disolución, un comprimido masticable que puede ser masticado en una cavidad bucal y un comprimido disgregante oral que se disgrega en una cavidad bucal, además de un comprimido normal.

- 45 La preparación de la presente invención es estable a la luz. La principal sustancia relativa es un ácido cetocarboxílico del compuesto representado por (IA). Por ejemplo, cuando se irradió luz sobre la preparación sólida, la preparación de recubrimiento de la presente invención, la cantidad cada vez mayor de sustancia relativa después de la irradiación con luz de 1.200.000 lux sobre la preparación sólida, la preparación sólida de recubrimiento de la presente invención, es normalmente no inferior al 0,4 %, preferentemente no inferior al 0,35 %, más preferentemente no inferior al 0,3 %, en comparación con antes de la irradiación con luz.

Esta preparación de la presente invención puede ser la preparación sólida. Los ejemplos de preparación sólida incluyen gránulos, comprimidos, gránulos finos, píldoras y similares, preferentemente es gránulos o comprimidos.

- 50 El método de fabricación de gránulos en la preparación de la presente invención puede ser el método que mejora el perfil de disolución del presente compuesto y disminuye la cantidad de la sustancia relativa, estos métodos no limitan el método de fabricación. Por ejemplo, la preparación se fabrica por el siguiente método. Es decir, el método es que se mezclan el presente compuesto y el agente aditivo, tal como el disgregante, el excipiente y similares, y después de fabricar la mezcla, la mezcla se granula.

- 55 El método de granulación de mezclar polvo que contiene el presente compuesto, excipiente, disgregante y similares se realiza por 1) proceso de granulación por extrusión después de amasar el polvo en mezcla con agua y similares, 2) proceso de granulación en lecho fluidizado pulverizando agua y similares con el polvo de mezcla, 3) proceso de granulación con agitación pulverizando agua y similares con el polvo de mezcla, 4) proceso de granulación por laminado pulverizando agua y similares con el polvo de mezcla, 5) granulación en lecho fluidizado y proceso de

granulación por laminado pulverizando agua y similares con el polvo de mezcla y similares, pero la presente invención no está limitada por estos métodos en absoluto. Cuando se produce el gránulo, la granulación se puede realizar por cualquier disolvente orgánico, excepto agua, tal como etanol, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico y similares, o el disolvente de mezcla de agua y disolvente orgánico. Además, después de producir los gránulos, los gránulos se pueden recubrir por agente de recubrimiento.

El método de fabricación de los comprimidos en la presente preparación puede ser el método que mejora el perfil de disolución del presente compuesto y disminuye la cantidad de sustancia relativa, estos métodos no limitan el método de fabricación. Por ejemplo, las presentes preparaciones se fabrican por el siguiente método. Es decir, el método es que 1) el presente compuesto y el agente aditivo, tal como el disgregante, el excipiente y similares, se mezclan, y después la mezcla se granula y los gránulos se comprimen por la máquina de formación de comprimidos, 2) se mezclan el presente compuesto, el agente aditivo, tal como el disgregante, excipiente y similares, y después la mezcla se granula y los gránulos se comprimen por la máquina de formación de comprimidos. Como máquina de formación de comprimidos, se puede usar una máquina de fabricación de comprimidos simple y una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria.

Cuando el agente de recubrimiento está recubierto sobre la superficie de comprimido, se forma la capa de recubrimiento. Como método de recubrimiento del agente de recubrimiento, el comprimido se recubre por paila de recubrimiento.

Con respecto al moldeo del comprimido, se puede adoptar cualquier forma; por ejemplo, se puede usar una forma de un círculo, una elipse, una esfera, una barra o un donut, y además, el comprimido puede ser comprimidos multi-capa y comprimidos recubiertos en seco, preferentemente es un único comprimido, que se produce fácilmente. Además, se puede conferir impresión, tal como una marca y una letra para mejorar la discriminabilidad, o se puede conferir una línea de escisión para la revisión.

Ejemplos

La presente invención se explicará más abajo en más detalle a modo de Ejemplos, Ejemplos comparativos y Ejemplos de referencia, pero estos no limitan la presente invención. Los comprimidos obtenidos en los Ejemplos, Ejemplos comparativos y Ejemplos de referencia se fabricaron por los siguientes métodos y se probaron para una velocidad de disolución, un tiempo de disgregación del comprimido y la cantidad de sustancia relativa después de la conservación óptima.

(1) Efecto del disgregante (Ejemplo 1, 2, Ejemplo comparativo 1, 2)

Para investigar el efecto del disgregante sobre el perfil de disolución y la estabilidad de productos que contienen el presente compuesto, se fabrican comprimidos que contienen la cantidad de disgregante y se mide 1) el perfil de disolución y 2) el aumento de sustancia relativa durante la prueba de estabilidad. Los componentes y la composición de estos comprimidos se muestran en la Tabla 1.

a. Proceso para la fabricación de comprimidos

Los polvos mixtos se fabricaron mezclando la cantidad del presente compuesto, D-manitol, disgregante y estearato de magnesio mostrada en la Tabla 1. El polvo mixto se comprimió usando una prensa de formación de comprimidos. Como disgregante, se usaron croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, fabricada por FMC Co., Ltd.), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), crospovidona (kolidone CM-L, fabricada por BASF) y carmelosa cálcica (CMC Ca, fabricada por Gotoku Chemical Company LTD.). Además, el presente compuesto es la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA) y la cantidad de un compuesto representado por la fórmula (IA) es 10 mg.

b. La prueba de disolución

En el segundo líquido para la prueba de disolución en la Farmacopea Japonesa en el segundo método (JP 15) (líquido de prueba, pH 6,8, método de paleta), se midió la velocidad de disolución del compuesto representado por (IA) en momentos de tiempo apropiados. Además, la concentración de compuesto representado por (IA) se midió por un medidor de absorbancia en el ultravioleta visible (tipo 8453, fabricado por Agilent Co. Ltd., longitud de onda 220 nm).

c. El método de medición de sustancias relativas

Los comprimidos fabricados se almacenaron a 40 °C, humedad relativa del 75 % durante un mes, y se midió la cantidad de sustancias relativas totales en el comprimido después del almacenamiento (principalmente hidróxido del compuesto representado por la fórmula (IA)). El método de medición de la cantidad de sustancias relativas totales se midió por el método de HPLC (longitud de onda: 240 nm, columna: L-column ODS (carga 5 µm, 4,6 x 250 mm, fabricado por el sistema de estudio de la evaluación de sustancias químicas), temperatura de la columna: 45 °C, una fase móvil: método de gradiente de A) 20 mmol/l de disolución de tampón de fosfato de pH 5,5 / acetonitrilo en la disolución mixta de HPLC = 9:1, B) acetonitrilo en HPLC / metanol en la disolución mixta de HPLC = 1:1, caudal: 1,0 ml.

d. Resultado

[Tabla 1] (Unidad mg)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Presente compuesto	13,02	13,02	13,02	13,02
D-Manitol	75,98	75,98	75,98	75,98
Croscarmelosa sódica	10,00	—	—	—
Crospovidona	—	10,00	—	—
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	—	—	10,00	—
Carmelosa cálcica	—	—	—	10,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Suma	100,00	100,00	100,00	100,00
Cantidad de sustancias relativas totales (%)	0,12	—	0,11	0,30

- 5 La cantidad de sustancias relativas totales representadas por el compuesto de la fórmula (IA) se muestra en la Tabla 1. Además, el perfil de disolución después del inicio de la prueba de disolución se muestra en la Figura 1. Como resultado, cuando el disgregante fue croscarmelosa sódica (Ejemplo 1), la cantidad de sustancias relativas totales fue menor. Además, cuando el disgregante es croscarmelosa sódica, crospovidona, la velocidad de disolución después de 15 minutos de la prueba de disolución fue superior al 85 %, especialmente es croscarmelosa sódica, la velocidad de disolución después de 5 minutos de la prueba de disolución fue superior al 60 %, la velocidad de disolución después de 15 minutos de la prueba de disolución fue superior al 85 %.

(2) Efecto del contenido del presente compuesto en las preparaciones (Ejemplo 3)

Para investigar el efecto del contenido del presente compuesto en los comprimidos, se fabricaron los comprimidos (los componentes y la composición se muestran en la Tabla 2) y se midió la velocidad de disolución.

15 a. Proceso para la fabricación de comprimidos

- La cantidad del presente compuesto, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, fabricada por FMC Co., Ltd.), D-manitol y estearato de magnesio se muestra en la Tabla 2. La cantidad del presente compuesto fue del 0,1 % en peso. El proceso para la fabricación de comprimidos es como se ha mencionado anteriormente. Además, el presente compuesto es la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA) y la cantidad de un compuesto representado por la fórmula (IA) es 0,1 mg.

[Tabla 2] (Unidad mg)

	Ejemplo 3
Presente compuesto	0,1302
D-Manitol	107,2698
Croscarmelosa sódica	12,00
Estearato de magnesio	0,60
Suma	120,00

b. La prueba de disolución

Es como se ha mencionado anteriormente.

c. Resultado

5 El perfil de disolución del Ejemplo 3 se muestra en la Figura 2. La velocidad de disolución del comprimido del Ejemplo 3 después de 5 minutos de la prueba de disolución fue superior al 60 % en total, superior al 85 % después de 15 minutos de la prueba de disolución y el perfil de disolución fue casi el mismo que la preparación del Ejemplo 1.

(3) Efecto del pigmento en las preparaciones (Ejemplo de referencia 1, 2, Ejemplo comparativo 3, Ejemplo 4)

Para investigar el efecto del pigmento en las preparaciones sobre la estabilidad, se fabricó el comprimido descrito en la Tabla 3 y se midió la cantidad de sustancias relativas.

10 a. Proceso para la fabricación de comprimidos

Se fabricó el polvo mixto tamizando y mezclando el presente compuesto, D-manitol, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. La cantidad de cada compuesto se muestra en la Tabla 3. El polvo mixto se comprimió por una máquina de fabricación de comprimidos excéntrica, y se fabricó el comprimido central. Después de eso, la disolución de recubrimiento que contenía hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), talco y pigmento se recubrió sobre el comprimido central por paila de recubrimiento (High-Coater de tipo 48, fabricada por Freund Co., Ltd.). Se usaron óxido de titanio (fabricado por Freund Co., Ltd.) y óxido férrico rojo (fabricado por Kishi kasei Co., Ltd.) como pigmento. Además, el presente compuesto es la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA) y la cantidad de un compuesto representado por la fórmula (IA) es 0,1 mg.

b. El método de medición de compuestos relativos

20 Después de exponer el comprimido fabricado a 1.200.000 lux hora de luz, se midió el aumento de la cantidad de sustancias relativas (principalmente el cetocarboxato del compuesto representado por la fórmula (IA)). El método de medición de la cantidad de sustancia relativa total se midió por el método de HPLC (longitud de onda: 240 nm, columna: L-column ODS (carga 5 µm, 4,6 x 250 mm, fabricado por el sistema de estudio de la evaluación de sustancia químicas), temperatura de la columna: 45 °C, una fase móvil: El método en gradiente de A) 20 mmol/l de disolución de tampón fosfato de pH 5,5 / acetonitrilo en la disolución mixta de HPLC = 9:1, B) acetonitrilo en HPLC / metanol en la disolución mixta de HPLC = 1:1, caudal: 1,0 ml. Además, la cantidad total de sustancia relativa antes de la irradiación de luz fue del 0,08 %.

c. Resultado

[Tabla 3] (Unidad mg)

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2
Presente compuesto	0,1302	0,1302
D-Manitol	88,8698	88,8698
Croscarmelosa sódica	10,00	10,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00
Suma de comprimido central	100,00	100,00
Hipromelosa	—	2,8
Talco	—	1,2
Óxido de titanio	—	—
Óxido férrico rojo	—	—
Suma	100,0	104,0
El aumento de la cantidad de sustancias relativas después de una exposición a 1.200.000 lux hora (%)	0,27	0,22

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2
	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 4
Presente compuesto	0,1302	0,1302
D-manitol	88,8698	88,8698
Croscarmelosa sódica	10,00	10,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00
Suma del comprimido central	100,00	100,00
Hipromelosa	2,8	2,8
Talco	0,32	1,2
Óxido de titanio	0,88	—
Óxido férrico rojo	—	0,04
Suma	104,0	104,04
El aumento de la cantidad de sustancias relativas después de una exposición a 1.200.000 lux hora (%)	1,46	0,18

Como se muestra en la Tabla 3, el aumento de la cantidad de sustancias relativas apenas cambió en el Ejemplo de referencia 2, que se recubrió con hipromelosa y talco sin pigmento en comparación con aquella en el Ejemplo de referencia 1. Sin embargo, la cantidad de sustancias relativas del Ejemplo comparativo 3 que está recubierta con hipromelosa, talco y óxido de titanio como pigmento aumentó sorprendentemente. Por otra parte, cuando se recubrió un óxido férrico rojo en el Ejemplo 4, disminuyó la cantidad de sustancias relativas en el ejemplo 4, en comparación con aquella en el Ejemplo comparativo 3, Ejemplo de referencia 1 sin una capa de recubrimiento y Ejemplo de referencia 2 sin un pigmento.

(3) Efecto del contenido del presente compuesto en las preparaciones

(Ejemplo 5)

Para investigar el efecto del contenido del presente compuesto en las preparaciones sobre la disolución, se fabricó el comprimido descrito en la Tabla 4 y se midió la velocidad de disolución.

a. Proceso para la fabricación de comprimidos

El presente compuesto, D-manitol, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio de la cantidad mostrada en la Tabla 4 se tamizó y se mezcló y se fabricó el polvo mixto. El polvo mixto se comprimió por una máquina de fabricación de comprimidos excéntrica y se fabricó el comprimido central. Después de eso, se recubrió la disolución de recubrimiento que contenía hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), talco y pigmento sobre el comprimido central por paila de recubrimiento (High-Coater de tipo 48, fabricada por Freund Co., Ltd.). Se usó el óxido férrico rojo (fabricado por Kishi kasei Co., Ltd.) como pigmento. Además, el presente compuesto es la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA) y la cantidad de un compuesto representado por la fórmula (IA) es 0,2 mg.

[Tabla 4] (Unidad mg)

	Ejemplo 5
Presente compuesto	0,2604
D-manitol	107,1396
Croscarmelosa sódica	12,00
Estearato de magnesio	0,60
Suma de comprimido central	120,00
Hipromelosa	3,2

Talco	1,30
Óxido férrico rojo	0,05
Suma	124,55

b. La prueba de disolución

Es como se ha mencionado anteriormente.

c. Resultado

- 5 El perfil de disolución del Ejemplo 5 se muestra en la Figura 3. La velocidad de disolución del comprimido del Ejemplo 5 después de 5 minutos de la prueba de disolución fue superior al 60 % en total, superior al 85 % después de 15 minutos de la prueba de disolución y el perfil de disolución fue casi el mismo que el del comprimido del Ejemplo 1.

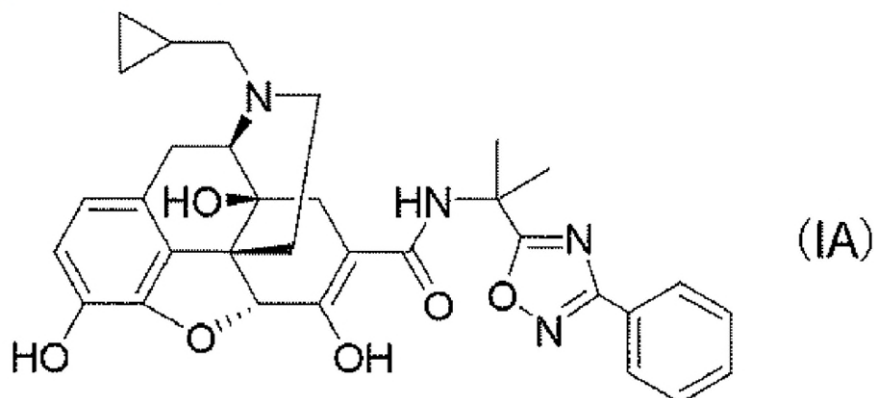
Disponibilidad en la industria

- 10 Cuando se usó croscarmelosa sódica como disgregante, se puede mejorar el perfil de disolución del derivado de 7-carbamoilmorfinano 6,7-insaturado. Además, cuando se usó el óxido férrico sin usar óxido de titanio como pigmento, disminuyó la cantidad de sustancias relativas, y se permitió la identificación del comprimido.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida que comprende la sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un solvato del mismo como principio activo:

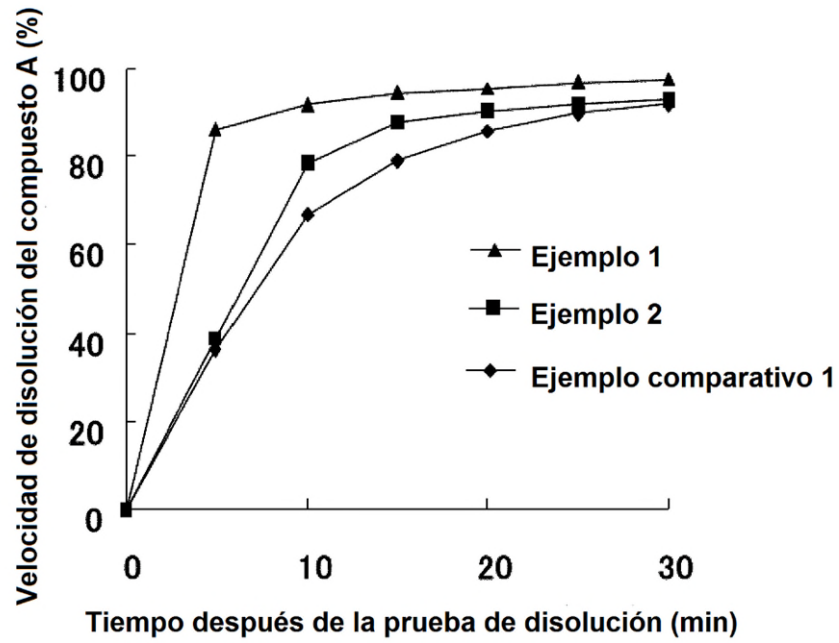
[Fórmula química 1]



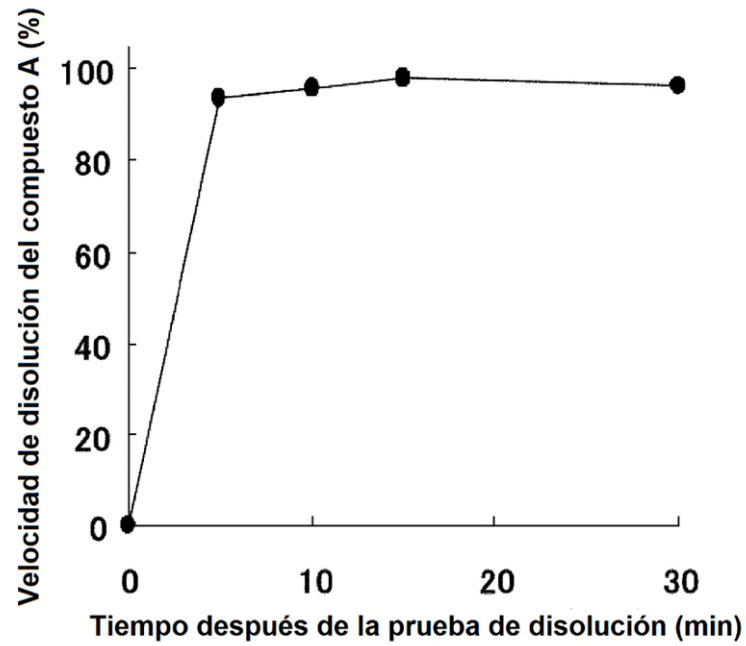
2. La preparación sólida según la reivindicación 1, que contiene la sal del compuesto representado por la fórmula (IA) o el solvato del mismo como el principio activo, y un disgregante.
3. La preparación sólida según la reivindicación 2, en donde la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es superior al 85 % después de 15 minutos del inicio de la prueba en el segundo líquido para la prueba de disolución en la Farmacopea Japonesa (JP 15, método de paleta).
4. La preparación sólida según la reivindicación 2, en donde la cantidad de sustancias relativas del compuesto representado por la fórmula (IA) es inferior al 0,2 % a 40 °C, humedad relativa del 75 % durante una conservación de un mes.
5. La preparación sólida según la reivindicación 3 o 4, en donde la velocidad de disolución del compuesto representado por la fórmula (IA) es superior al 85 % después de 15 minutos del inicio de la prueba en el segundo líquido para la prueba de disolución en la Farmacopea Japonesa, y la cantidad de sustancias relativas del compuesto representado por la fórmula (IA) es inferior al 0,2 % a 40 °C, humedad relativa del 75 % durante una conservación de un mes.
6. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el disgregante es uno o más seleccionados del grupo que consiste en disgregante de tipo celulosa, disgregante de tipo almidón y disgregante de tipo vinilo.
7. La preparación sólida según la reivindicación 6, en donde el disgregante es disgregante de tipo celulosa.
8. La preparación sólida según la reivindicación 7, en donde el disgregante de tipo celulosa es una sal de sodio.
9. La preparación sólida según la reivindicación 7, en donde el disgregante de tipo celulosa es croscarmelosa sódica.
10. La preparación sólida según la reivindicación 6, en donde el disgregante es disgregante de tipo vinilo.
11. La preparación sólida según la reivindicación 10, en donde el disgregante de tipo vinilo es crospovidona.
12. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11 que contiene 0,25 a 250 partes en peso de disgregante basado en 1 parte en peso del principio activo que es la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal.
13. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio.
14. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que contiene óxido férrico, y no contiene sustancialmente óxido de titanio.
15. La preparación sólida de recubrimiento, en donde la capa de recubrimiento se forma sobre la superficie de la preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. La preparación sólida según la reivindicación 15, que contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento.

17. La preparación sólida según la reivindicación 15, que contiene óxido férrico y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento.
18. La preparación sólida de recubrimiento según la reivindicación 17, en donde la capa de recubrimiento se forma sobre la superficie de la preparación sólida que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal y croscarmelosa sódica, que contiene óxido férrico y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento.
19. La preparación sólida según la reivindicación 1, que contiene la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto representado por la fórmula (IA), o un solvato de la sal, y contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio.
20. La preparación sólida según la reivindicación 1, en donde una capa de recubrimiento se forma sobre la superficie de la preparación sólida, que contiene uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico, colorante de alquitrán y colorante natural, y no contiene sustancialmente óxido de titanio en la capa de recubrimiento.
21. La preparación sólida o la preparación sólida de recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en donde el óxido férrico es sesquióxido de hierro y/o sesquióxido de hierro amarillo.
22. La preparación sólida o la preparación sólida de recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la preparación es un comprimido o un gránulo.

[Fig.1]



[Fig.2]



[Fig.3]

