



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 484**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04807132 .8**
96 Fecha de presentación : **09.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1693374**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Preparación microcristalina y medicinal que contienen estos mismos.**

30 Prioridad: **11.12.2003 JP 2003-413725**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.**
6-1, Ohtemachi 1-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP

72 Inventor/es: **Izawa, Naoto;**
Satoh, Norie;
Yagi, Nobuhiro;
Ouchi, Kazue;
Narita, Shoichi y
Aoki, Noboru

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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 microcristalina y medicinal que contienen estos mismos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a cristales de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida [en adelante denominado compuesto (I)] y a una formulación farmacéutica que comprende los cristales.

10 **Antecedentes de la invención**

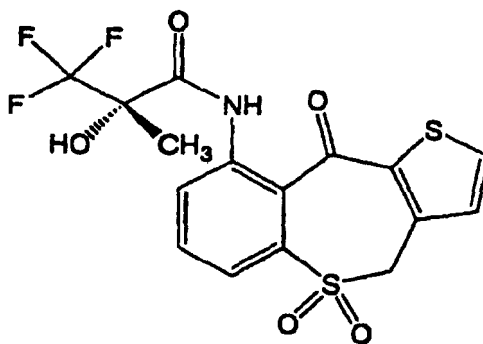
El compuesto (I) es útil para el tratamiento de diversas enfermedades y síntomas entre los que se incluyen frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, vejiga superactiva y similares. Sus cristales y el método de síntesis son conocidos, conociéndose también ejemplos de la forma de dosis de los mismos (se hace referencia, por ejemplo a WO 98/46587, WO 02/78710, WO 02/78711, WO 02/78712/ WO 03/041704 y la solicitud de patente sin examinar japonesa publicada N° 53580/2002). Los cristales del compuesto (I) obtenidos a través de los métodos descritos en los documentos anteriormente citados son cristales de placa que tienen un tamaño de partícula medio comprendido entre 100 y varios cientos de μm , y presentan una baja solubilidad en agua, así como capacidad de absorción en su administración por vía oral. Los cristales del compuesto (I) no son estables en lo que se refiere a propiedades como las propiedades de disolución, la capacidad de absorción y la estabilidad en las etapas necesarias para preparar formulaciones farmacéuticas. Si bien se han observado ciertas mejoras en la capacidad de absorción al formar una solución que incluye este compuesto, sigue existiendo aún el problema de la baja estabilidad. WO 00 00492 trata de la preparación de una formulación sólida oral de ácido L-aminoadípico, WO 02 13823 se refiere a formulaciones de torsemida que tienen un diámetro de partícula medio inferior a 200 micrómetros, WO 02 45691 trata de procesos de trituración a escala de laboratorio en relación con una serie de fármacos, entre los que no se incluye el compuesto (I).

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar cristales del compuesto (I) que tienen una buena solubilidad, una buena capacidad de absorción, una buena estabilidad, así como también una formulación farmacéutica que comprende los cristales.

La invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (9):

(1) Un microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida representado por la siguiente fórmula:



que tiene un tamaño de partícula medio de 80 μm o menos.

(2) El microcristal según el punto (1) anterior, en el que el tamaño de partícula medio del microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida está comprendido entre 1 y 40 μm .

(3) El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según el punto (1) o (2) anteriores, en el que la cristalinidad del mismo es de 15% o más.

(4) El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según el punto (1) ó (2) anteriores, en el que la cristalinidad del mismo es de 25% o más.

(5) El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según el punto (1) o (2) anteriores en el que la cristalinidad del mismo es de 45% o más.

(6) El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][[1]benzotiepin-9-il)propanamida según los puntos (1) ó (2) anteriores en el que la cristalinidad del mismo es de 75% o más.

5 (7) Una formulación farmacéutica que comprende los microcristales que se han descrito en cualquiera de los puntos (1) a (6).

(8) Un proceso para producir los microcristales descritos en cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores que comprende una etapa de pulverizado en seco de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][[1]benzotiepin-9-il)propanamida que tiene un tamaño de partícula medio de 80 μm o más.

(9) El proceso para producir los microcristales según el punto (8) anterior, utilizándose un molino por propulsión en la etapa de pulverización.

15 En la presente memoria descriptiva el término “(S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][[1]benzotiepin-9-il)propanamida” (“compuesto (I)”) se refiere al compuesto (I) amorfo, al compuesto (I) cristalino o a una mezcla de ellos.

20 La expresión “(S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][[1]benzotiepin-9-il)propanamida que tiene un tamaño de partícula medio de 80 μm o menos” (“microcristal(s) del compuesto (I)”) se refiere al compuesto cristalino (I) que tiene un tamaño de partícula medio de 80 μm o menos. Entre ellos, son preferibles los microcristales que tienen un tamaño de partícula medio comprendido entre 1 y 40 μm . El (los) “microcristal(es) del compuesto (I)” que tienen una cristalinidad de 15% o más son más preferibles. Entre ellos los “microcristal(es) del compuesto (I)” que tienen una cristalinidad de 25% o más son más preferibles. El(los) “microcristal(es) del compuesto (I)” que tienen una cristalinidad de 45% o más son aún más preferibles. El(los) “microcristal(es) del compuesto (I)” que tienen una cristalinidad de 75% o más son los más preferibles.

30 Los microcristales del compuesto (I) de la presente invención se pueden preparar por pulverización y/o tamizado del (los) “cristales de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c] [1] benzo tiepin-9-il)propanamida que tienen un tamaño de partícula medio de 80 μm o más” (“cristales del compuesto (I)”) que se obtienen a través del método que se describe por ejemplo en WO 98/46587, la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 o similares, o a través de un método similar a ellos. La pulverización y el tamizado se pueden llevar a cabo de manera apropiada combinando varios momentos. La pulverización se puede realizar con un pulverizador como los utilizados de forma general, siendo especialmente preferible la pulverización en seco. La pulverización en seco se refiere a un método en el que se pulveriza un sólido al aire o similares. Como aparato de pulverización se puede utilizar por ejemplo un mortero, un molino mecánico o un molino a propulsión. Se pueden obtener “los microcristal(es) del compuesto (I)” que tienen un tamaño de partícula medio deseado o la cristalinidad y el tamaño de partícula medio deseados controlando de manera apropiada por ejemplo, la velocidad de rotación del aparato de pulverización, la velocidad de alimentación de los “microcristal(es) del compuesto (I)” y el tiempo requerido para la pulverización. Entre ellos, es preferible la pulverización con un molino a propulsión. Por ejemplo, se puede pulverizar el (los) “cristal(es) del compuesto (I)” bajo una presión de pulverización comprendida entre 0,01 y 1,0 MPa alimentando los “microcristales del compuesto (I)” a una velocidad de 0,1 a 1.000 g/min.

45 En lo que se refiere a la formulación farmacéutica que comprende los “microcristales del compuesto (I)” de la presente invención, se puede utilizar cualquier formulación farmacéutica siempre y cuando comprenda los “microcristal(es) del compuesto (I)” antes descritos. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen (a) una formulación obtenida por mezclado de los “microcristal(es) del compuesto (I)” formada a través de los métodos antes descritos, con aditivos y la preparación de una formulación, (b) una formulación obtenida por mezclado de los “microcristal(es) del compuesto (I)” formada a través de los métodos que se han descrito con aditivos, pulverización y/o tamizado de la mezcla resultante de una manera similar a la del método para preparar los “microcristal(es) del compuesto (I)” que se ha descrito antes y, a continuación, preparación de una formulación, (c) una formulación obtenida por formación de una dispersión sólida a partir del “compuesto (I)” y un dispersante, a continuación, mezclado de la dispersión sólida con aditivos y preparación de una formulación y similares. A este respecto, el contenido de los “microcristal(es) del compuesto (I)” en la preparación farmacéutica de la presente invención es preferiblemente de 0,001 a 80%, más preferiblemente de 0,1 a 50%.

60 La dispersión sólida es una dispersión sólida preparada a partir del “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)” y un dispersante que puede dispersarlo. El tamaño de partícula medio, o el tamaño de partícula medio y la cristalinidad de los “microcristales del compuesto (I)” son como se ha descrito anteriormente. En lo que se refiere al dispersante, son preferibles por ejemplo sustancias de polímero como hidroxipropil metil celulosa (HPMC), polivinil pirrolidona (PVP), hidroxipropil celulosa (HPC) y similares. Por otra parte, se combinan el “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)” y el dispersante en una relación de combinación comprendida preferiblemente entre 1:0 y 1:10 (relación en peso), más preferiblemente entre 1:0,1 y 1:4 (relación en peso). Las dispersiones sólidas de la presente invención se pueden preparar a través de métodos generales, como por ejemplo un método de mezclado/pulverización y un método en disolvente a partir del “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)”, que se obtienen a través del método que se describe por ejemplo en WO 98/46587, la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 o un método similar, y el dispersante.

ES 2 314 484 T3

Entre los ejemplos de métodos de mezclado/pulverizado se incluye un método que consiste en el mezclado de los “cristales del compuesto (I)” y el dispersante en una mezcladora o similar, y la pulverización con un aparato de pulverizado como los que se utilizan generalmente, como por ejemplo un mortero, un molino mecánico o un molino a propulsión, o similar. Por ejemplo, se controlan la velocidad de rotación del aparato de pulverizado, la velocidad de alimentación de los “cristales del compuesto (I)”, el tiempo necesario para la pulverización y similares, de manera apropiada, para obtener la dispersión sólida que comprende los “microcristales del compuesto (I)” que tiene el tamaño de partícula medio deseado o el tamaño de partícula medio y la cristalinidad deseados. Entre ellos, es preferible la pulverización con un molino a propulsión.

Entre los ejemplos del método con disolvente se puede mencionar un método que consiste en la disolución o dispersión del “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)” en un disolvente orgánico con un dispersante y, a continuación, la eliminación del disolvente orgánico a través de un método general, a presión reducida o a la presión ordinaria, y similares. Específicamente, se puede utilizar por ejemplo un granulador de lecho fluidizado, un granulador por agitación, un granulador por aspersión, un granulador por deshidratación por aspersión, un granulador por deshidratación al vacío y similares y, si se desea, se puede combinar con un método de pulverizado en el que se utilizar generalmente un aparato de pulverización como puede ser un mortero, un molino mecánico o un molino a propulsión. Entre los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para disolver el “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)” se incluyen hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano y cloroformo; cetona como acetona y metil etil cetona; alcohol como metanol y etanol; éter como tetrahidrofurano; ésteres como acetato de etilo y amidas como dimetil formamida y dimetil acetamida.

Entre los ejemplos de aditivos se incluyen excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, plastificantes, agentes tensioactivos, agentes de recubrimiento, colorantes, correctivos y agentes acidulantes y se pueden utilizar apropiadamente dependiendo del tipo de preparación.

Entre los ejemplos de excipientes se incluyen azúcar como sacarosa, manitol y lactosa; almidón como almidón de maíz y almidón de patata; y celulosa como celulosa cristalina.

Entre los ejemplos de aglutinantes se incluyen polialcohol vinílico, hidroxipropil celulosa, gelatina, metil celulosa, etil celulosa y polivinil pirrolidona.

Entre los ejemplos de disgregantes se incluyen almidones como almidón de maíz, almidón de patata; celulosa cristalina y crospovidona.

Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen estearato de magnesio y talco.

Entre los ejemplos de plastificantes se incluyen aceite vegetal y glicerina.

Entre los ejemplos de agentes tensioactivos se incluyen lauril sulfato sódico, polisorbato 80 y ésteres de ácido graso.

Entre los ejemplos de agentes de recubrimiento se incluyen sacarosa, hidroxipropil celulosa y similares.

Entre los ejemplos de colorantes se incluyen colorantes para alimentos, colorantes de alquitrán y similares. Entre los ejemplos de correctivos se incluyen sacárido sódico, aspartamo y estevia. Entre los ejemplos de agentes acidulantes se incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico y similares.

La expresión “cristal(es) de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida, en el que la cristalinidad es de 15% o más” (es decir cristal(es) del compuesto (I) en los que la cristalinidad es de 15% o más) se refiere a un compuesto (I) cristalino que tiene una cristalinidad de 15% o más. Entre ellos, es preferible un compuesto (I) cristalino que tiene una cristalinidad de 25% o más, y es más preferible un compuesto (I) cristalino que tiene una cristalinidad de 45% o más, siendo sobre todo preferible un compuesto (I) cristalino que tiene una cristalinidad de 75% o más.

El compuesto de la presente invención se puede obtener a través del método descrito en WO 98/46587, la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002.

En lo que se refiere a la formulación farmacéutica que comprende los “cristales del compuesto (I)” que tiene una cristalinidad de 15% o más, se puede utilizar cualquier formulación siempre y cuando sea una formulación farmacéutica que comprenda los “cristales del compuesto (I) que tiene una cristalinidad de 15% o más” que se ha descrito anteriormente. Entre los ejemplos de proceso para producir las formulaciones farmacéuticas se incluye un proceso similar a los procesos antes descritos para producir las formulaciones farmacéuticas que comprenden los “microcristales del compuesto (I)”.

La dispersión sólida que comprende los “cristales del compuesto (I)” que tienen una cristalinidad de 15% o más y un dispersante es una dispersión sólida que se preparara a partir del “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)” y un dispersante que se puede dispersar en él. Las partes cristalinas del compuesto (I) en la dispersión sólida tienen una cristalinidad de 15% o más. Entre los ejemplos de proceso para producir las dispersiones sólidas se incluye un

proceso similar al proceso que se ha descrito antes para la producción de dispersiones sólidas que comprenden los “microcristales del compuesto (I)” y un dispersante. En lo que respecta al dispersante, son preferibles por ejemplo HPMC, PVP, HPC y similares. Por otra parte, se combinan el “compuesto (I)” o los “cristales del compuesto (I)” y el dispersante en una relación de combinación comprendida preferiblemente entre 1:0 y 1:10 (relación en peso), más preferiblemente entre 1:0,1 y 1:4 (relación en peso).

Entre los ejemplos de formas de dosis de la formulación farmacéutica de la presente invención se incluyen tabletas, como por ejemplo tabletas recubiertas con azúcar, polvos diluidos, granulados, cápsulas, píldoras, comprimidos, y líquidos para suspensión para aplicación oral, pudiéndose fabricar las formulaciones combinando las etapas de preparación de las formulaciones, tal como se conoce perfectamente dentro del campo técnico de la farmacéutica, como por ejemplo una etapa de mezclado, una etapa de pulverizado, una etapa de tamizado, una etapa de granulado, una etapa de trituración, una etapa de tableado, una etapa de deshidratación, una etapa de rellenado de cápsula y una etapa de recubrimiento.

La presente invención quedará ilustrada de manera más específica a continuación haciendo referencia a los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de ensayo.

Mejor modo de realización de la invención

Ejemplo 1

Se pulverizaron cristales sin pulverizar del compuesto (I) obtenidos a través del método descrito en la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 a una presión de pulverizado de 0,4 MPa utilizando un molino a propulsión (A-0 propulsión/Seishin Enterprises) al mismo tiempo que se introducía a una velocidad de 1 g/min. Se midió el tamaño de partícula medio del compuesto (I) antes y después de la pulverización utilizando un aparato de análisis de la distribución del tamaño de partículas de tipo dispersión de haz de láser (LDSA-1300 A/Tonichi Computer Applications). Por otra parte, se midió la cristalinidad del compuesto (I) antes y después de la pulverización utilizando un difractómetro de rayos X de polvo (PW 3050/PANalytical). En la tabla 1 se muestran los resultados

TABLA 1

Antes de la pulverización		Después de la pulverización	
Tamaño de partícula medio	Cristalinidad	Tamaño de partícula medio	Cristalinidad
90 μm	90%	5 μm	80%

Ejemplo 2

Se enfriaron con hielo los cristales sin pulverizar del compuesto (I) obtenidos a través del método que se describe en la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 y, a continuación, se pulverizaron a una presión de pulverización de 0,6 MPa utilizando un molino a propulsión al mismo tiempo que se alimentaba a una velocidad de 2 kg/hora. Se midió el tamaño de partícula medio del compuesto (I) antes y después de la pulverización utilizando un aparato de análisis de distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión de haz por láser (Mastersizer 2000/Malvern Instruments). Asimismo, se midió la cristalinidad del compuesto (I) antes y después de la pulverización utilizando un difractómetro de rayos X de polvo (PW 3050/PANalytica). En la tabla 2 se muestran los resultados.

TABLA 2

Antes de la pulverización		Después de la pulverización	
Tamaño de partícula medio	Cristalinidad	Tamaño de partícula medio	Cristalinidad
90 μm	90%	10 μm	80%

ES 2 314 484 T3

Ejemplo 3

Se mezclaron 0,8 g del compuesto (I) obtenido por pulverización con un molino a propulsión en el ejemplo 2 y aproximadamente 3,2 g de hidroxipropil metil celulosa en una bolsa de plástico para formar una mezcla del compuesto (I) e hidroxipropil metil celulosa.

Ejemplo 4

Se pulverizaron 7 g del compuesto (I) sin pulverizar obtenido a través del método descrito en la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 durante 1 hora, 4 horas y 24 horas, respectivamente, utilizando un mortero automático (ANM 1000 modelo/Nitto). Asimismo, se midió el tamaño de partícula medio del compuesto (I) antes y después de la pulverización utilizando un aparato de análisis de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión de haz de láser (LDSA-1300A/Tonichi Computer Applications). En la tabla 3 se muestran los resultados.

TABLA 3

Tiempo de pulverización	Antes de la pulverización	1 hora	4 horas	24 horas
tamaño de partícula medio	90	11	4	4

Ejemplo 5

Se pulverizaron 4 g del compuesto (I) sin pulverizar obtenido a través del método descrito en la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 durante 1 hora y 4 horas, respectivamente, utilizando un mortero automático (ANM 1000 modelo/Nitto). Asimismo, se midió la cristalinidad del compuesto (I) antes y después de la pulverización utilizando un difractómetro de rayos x de polvo (PW 3050/PANalytica). En la tabla 4 se muestran los resultados.

TABLA 4

Tiempo de pulverización	Antes de la pulverización	1 hora	4 horas
Cristalinidad (%)	90	49	29

Ejemplo 6

Se mezclaron 0,8 g del compuesto (I) obtenido por pulverización con un mortero durante 1 hora en el ejemplo 5 y 3,2 g de hidroxipropil metil celulosa en una bolsa de plástico para obtener una mezcla del compuesto (I) e hidroxipropil metil celulosa.

Ejemplo 7

Se mezclaron 0,8 g del compuesto (I) obtenido por pulverización con un mortero durante 4 horas en el ejemplo 5 y 3,2 g de hidroxipropil metil celulosa en una bolsa de plástico para obtener una mezcla del compuesto (I) e hidroxipropil metil celulosa.

Ejemplo 8

Se dispersó el compuesto (I) obtenido por pulverización con el molino a propulsión del ejemplo 1 en una solución acuosa al 0,5% de metil celulosa. Se cargó la dispersión en una cantidad correspondiente a 25 mg del compuesto (I) en una cápsula. De esta manera, se obtuvo una cápsula.

Ejemplo 9

Se dispersó el compuesto (I) obtenido por pulverización con un mortero durante 24 horas en el ejemplo 4 en una solución acuosa al 0,5% de metil celulosa. Se cargó la dispersión en una cantidad que correspondía a 25 mg del compuesto (I) en una cápsula. De esta manera se obtuvo una cápsula.

Ejemplo 10

Se cargaron 25 mg del compuesto (I) obtenido por pulverización con un molino a propulsión en el ejemplo 1 en una cápsula. De esta manera, se obtuvo la cápsula.

Ejemplo 11

Se obtuvieron tabletas según el modo habitual utilizando 25 mg del compuesto (I) obtenido por pulverización con un molino a propulsión en el ejemplo 1, 60 mg de lactosa, 30 mg de almidón de patata, 2 mg de poli(alcohol vinílico), 1 mg de estearato de magnesio y una cantidad traza de colorante de alquitrán.

Ejemplo comparativo 1

Se dispersó el compuesto (I) sin pulverizar obtenido según el método que se describe en la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa 53580/2002 en solución acuosa de metil celulosa al 0,5% y se cargó la dispersión en una cantidad correspondiente a 25 mg del compuesto (I) en una cápsula. De esta manera se obtuvo una cápsula.

Ejemplo comparativo 2

Se cargaron 25 mg del compuesto (I) sin pulverizar obtenido según el método descrito en la solicitud de patente sin examinar publicada japonesa N° 53580/2002 en una cápsula. De esta manera, se obtuvo una cápsula.

Ejemplo de ensayo 1

Se llevó a cabo una prueba de disolución (método de pudelado) de la cápsula obtenida en cada uno de los ejemplos 8 y 9 y el ejemplo comparativo 1. En la figura 1 se muestran los resultados.

Se puede deducir de la figura 1 que la cápsula que contiene el compuesto (I) pulverizado con el molino a propulsión (ejemplo 8) y la cápsula que contiene el compuesto (I) pulverizado con el mortero (ejemplo 9) presentan una alta velocidad de disolución en comparación con la cápsula que contiene el compuesto (I) sin pulverizar (ejemplo comparativo 1) y que se pueden mejorar las propiedades de disolución pulverizando el compuesto (I) con un tamaño de partícula apropiado.

Ejemplo de ensayo 2

Se administró a un perro al que se había mantenido en ayuno 1 cápsula que se obtuvo a través del ejemplo 10 y el ejemplo comparativo 2, por vía oral, respectivamente. A continuación, se llevó a cabo la extracción de muestras de sangre a intervalos de tiempo y se midió la concentración en plasma del compuesto (I) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). En la figura 2 se muestran los resultados.

De acuerdo con la figura 2 se ha observado que cuando se administra la cápsula que contenía el compuesto (I) pulverizado con el molino a propulsión (ejemplo 10), se proporciona una alta concentración en plasma en comparación con la administración de la cápsula que contiene el compuesto (I) sin pulverizar (ejemplo comparativo 2) y se puede mejorar la capacidad de absorción en la administración oral pulverizando el compuesto (I) con un tamaño de partícula apropiado.

Las condiciones para la medida por HPLC son las siguientes.

Instrumento para el análisis: serie LC-10A (fabricado por Shimadzu Corporation)

Columna: Develosil ODS-HG-5

Temperatura de columna: temperatura ambiente

Fase móvil: 0,05 mol/L tampón fosfato (pH 3,0)/acetonitrilo = 3/2.

Velocidad de flujo: 1 mL /minuto

Condiciones de detección: UV 242 nm.

Ejemplo de ensayo 3

Se cargó cada una de las mezclas del compuesto (I) e hidroxipropil metil celulosa obtenidas en los ejemplos 3, 6, y 7 en una botella de plástico y se almacenaron a 60°C durante 10 días. Se midió el contenido de producto descompuesto de cada muestra almacenada por HPLC. En la tabla 5 se muestran los resultados. Se estima el tamaño de partícula medio del compuesto (I) en las mezclas obtenidas en los ejemplos 6 y 7 a partir de los resultados del ejemplo 4 en el que se llevó a cabo la pulverización a través de la misma etapa de pulverización, respectivamente.

De acuerdo con la tabla 5, se ha observado que todas las muestras presentaban una alta estabilidad.

TABLA 5

Contenido de producto descompuesto

Muestra	Ejemplo 3	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Cristalinidad (%)	80	49	29
Tamaño de partícula medio (µm)	10	11	4
Contenido de producto descompuesto (%)	0,0	0,1	0,1

Breve descripción de los gráficos

La figura 1 presenta los resultados de las pruebas de disolución (método de pudelado) de cada una de las cápsulas obtenidas en los ejemplos 8, 9 y ejemplo comparativo 1. En el eje de las ordenadas se muestra la velocidad de disolución (%) del compuesto (I) desde la cápsula, en el eje de las abscisas se presenta el tiempo (minutos), y una barra de error presenta la desviación típica, respectivamente.

- □ presenta una curva de disolución de la cápsula (que contiene el compuesto (I) pulverizado con el molino a propulsión) obtenida en el ejemplo 8:
- ◇ presenta una curva de disolución de la cápsula (que contiene el compuesto (I) pulverizado con el mortero) obtenido en el ejemplo 9
- Δ presenta una curva de disolución de la cápsula (que contiene el compuesto (I) sin pulverizar) obtenido en el ejemplo comparativo 1.

En la figura 2, se muestran los resultados de la prueba para determinar la capacidad de absorción en la administración oral a un perro en lo que respecta a las cápsulas obtenidas en el ejemplo 10 y el ejemplo comparativo 2. En el eje de las ordenadas se muestra la concentración en plasma (%) del compuesto (I), en el eje de las abscisas se muestra el tiempo (horas) y la barra de error muestra la desviación típica, respectivamente.

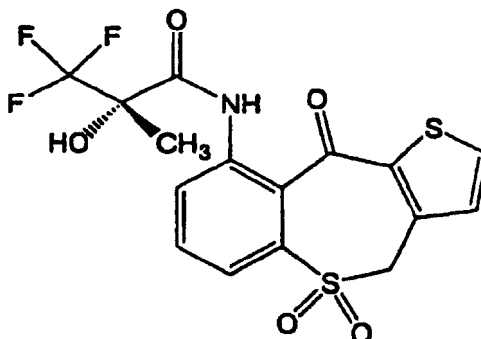
- ○ presenta la concentración en plasma del compuesto (I) cuando se utiliza la cápsula (que contiene el compuesto (I) pulverizado con el molino a propulsión) obtenido en el ejemplo 10.
- ● presenta la concentración de compuesto (I) en plasma utilizando la cápsula (que contiene el compuesto (I) sin pulverizar) obtenido en el ejemplo comparativo 2.

Aplicación industrial

La presente invención proporciona microcristales del compuesto (I) que presentan buenas propiedades de solubilidad, capacidad de absorción y estabilidad, así como una formulación farmacéutica que comprende los cristales.

REIVINDICACIONES

1. Un microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida representado por la siguiente fórmula:



que tiene un tamaño de partícula medio de 80 μm o menos.

2. El microcristal según la reivindicación 1, en el que el tamaño de partícula medio del microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida está comprendido entre 1 y 40 μm .

3. El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según las reivindicaciones 1 o 2, siendo la cristalinidad del mismo de 15% o más.

4. El microcristal de microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según las reivindicaciones 1 ó 2, siendo la cristalinidad del mismo de 25% o más.

5. El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según las reivindicaciones 1 o 2 en el que la cristalinidad del mismo es de 45% o más.

6. El microcristal de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida según las reivindicaciones 1 ó 2 siendo la cristalinidad del mismo de 75% o más.

7. Una formulación farmacéutica que comprende los microcristales que se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un proceso para producir los microcristales descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende una etapa de pulverizado en seco de (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(5,5-10-trioxo-4,10-dihidrotieno[3.2-c][1]benzotiepin-9-il)propanamida que tiene un tamaño de partícula medio de 80 μm o más.

9. El proceso para producir los microcristales según la reivindicación 8, utilizándose un molino por propulsión en la etapa de pulverización.

Figura 1

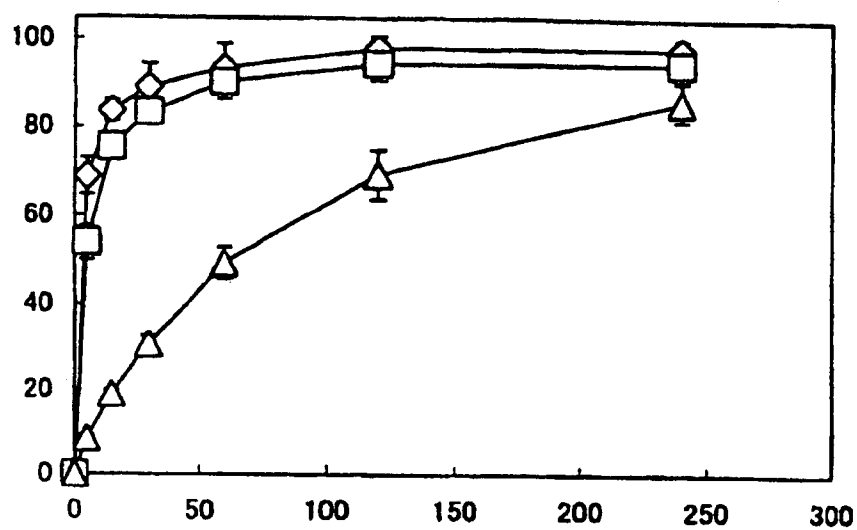


Figura 2

