

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 479**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2012 PCT/JP2012/076415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13054872**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12840025 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **19.02.2025 EP 2767285**

54 Título: **Comprimido que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o sal de la misma**

30 Prioridad:

14.10.2011 JP 2011227057

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
30.05.2025

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.00%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

INOUE, YOSHIHARU

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 762 479 T5

DESCRIPCIÓN

Comprimido que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o sal de la misma

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un comprimido que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma como principio activo.

10 **Antecedentes de la técnica**

Se sabe que 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (en adelante denominada compuesto (I)) o una sal de la misma actúa como un agonista parcial del receptor D₂ de la dopamina, un antagonista del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina y un antagonista del receptor α 1-adrenérgico, así como un inhibidor de la captación de serotonina (o un inhibidor de la recaptación de serotonina) (documento de patente 1), y posee un amplio espectro terapéutico en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (en particular, esquizofrenia).

Lista de referencias

20 **Bibliografía de patentes**

PTL 1: publicación de patente japonesa no examinada n.º 2006-316052

El documento US 2011/152286 se refiere a compuestos que incluyen 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (brexpiprazol) y otros para su uso en el tratamiento de trastornos mentales. Se describe además que el compuesto puede incluirse en una composición farmacéutica tal como un comprimido, junto con excipientes, un aglutinante, un agente disgregante y/o un lubricante. El comprimido también puede recubrirse.

El documento WO 2012/13797 es un derecho anterior según el artículo 54(3) EPC y se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen una combinación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona y otro principio activo. La combinación puede formularse como un comprimido, que puede comprender uno o más excipientes, disgregantes, aglutinantes y/o lubricantes.

35 **Sumario de la invención**

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo y que tiene excelente capacidad de disgregación, estabilidad en almacenamiento y alta fotoestabilidad.

Solución al problema

Los presentes inventores realizaron una investigación intensiva para lograr el objeto anterior y encontraron que un comprimido que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo y que comprende además lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina o un excipiente similar; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio o un disgregante similar; e hidroxipropilcelulosa o un aglutinante similar muestra una excelente capacidad de disgregación y estabilidad en almacenamiento. Los presentes inventores encontraron además que puede lograrse una fotoestabilidad mayor aplicando una capa de recubrimiento que contiene un colorante. La presente invención se completó a través de estudios adicionales basados en este hallazgo, y se define por las reivindicaciones.

Efectos ventajosos de la invención

El comprimido de la presente invención muestra una excelente capacidad de disgregación, estabilidad en almacenamiento y alta fotoestabilidad, de manera que puede usarse de manera eficaz en el campo médico.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de disolución de los comprimidos obtenidos en los ejemplos 1-1 a 1-3 y los ejemplos 2-1 a 2-3.

Descripción de las realizaciones

El comprimido de la presente invención comprende el compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo.

El comprimido de la presente invención es un comprimido recubierto que tiene una capa de recubrimiento sobre la superficie del mismo, tal como se define a continuación. Además, el comprimido de la presente invención puede usarse como un comprimido de disgregación por vía oral.

- 5 El compuesto (I) o una sal del mismo puede producirse mediante un método conocido, por ejemplo, el divulgado en la publicación de patente japonesa no examinada n.º 2006-316052 o un método basado en el mismo.

Las sales del compuesto (I) no están particularmente limitadas siempre que sean farmacológicamente aceptables. Los ejemplos preferibles de las mismas incluyen: sales de metales tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio), sales de bases inorgánicas tales como sales de amonio, carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), e hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio); sales de bases orgánicas tales como trialkil(inferior)aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-alkil(inferior)-morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato y glutamato; y similares.

El compuesto (I) o una sal del mismo en las formas anteriores puede usarse de manera individual o en una combinación de dos o más.

25 El contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es preferiblemente de aproximadamente el 0,05 al 25% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 15% en peso con respecto al peso del comprimido (el peso de un comprimido no recubierto antes de aplicar el recubrimiento).

30 El comprimido de la presente invención comprende aditivos tales como un excipiente (a), un aglutinante (b), un disgregante (c) y un lubricante (d).

El excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado de lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina.

35 El contenido de excipiente (a) no está particularmente limitado, y es preferiblemente de aproximadamente el 10 al 98,5% en peso con respecto al peso del comprimido (el peso del comprimido no recubierto antes de aplicar el recubrimiento), más preferiblemente de aproximadamente el 20 al 95%, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 30 al 90% en peso.

40 La cantidad de excipiente (a) no está particularmente limitada, y es preferiblemente de aproximadamente 1 a 2000 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto (I) o una sal del mismo, y más preferiblemente de aproximadamente 3 a 1800 partes en peso.

45 Ajustando el contenido y la cantidad del excipiente (a) tal como se describió anteriormente, puede mejorarse la productividad.

El aglutinante (b) es hidroxipropilcelulosa.

50 El contenido de aglutinante (b) no está particularmente limitado, y es preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 20% en peso con respecto al peso del comprimido (el peso del comprimido no recubierto antes de aplicar el recubrimiento), y más preferiblemente de aproximadamente el 0,5 al 5% en peso.

55 La cantidad de aglutinante (b) no está particularmente limitada, y es preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto (I) o una sal del mismo, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50 partes en peso. Ajustando el contenido y la cantidad del aglutinante (b) tal como se describió anteriormente, pueden mejorarse la productividad y la capacidad de disgregación.

60 El disgregante (c) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en carboximetil almidón de sodio, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Cabe destacar que, cuando se contiene crospovidona, el comprimido obtenido tiende a tener fotoestabilidad y estabilidad en almacenamiento reducidas. Por tanto, es más preferible si no se contiene sustancialmente este componente.

65 En este caso, en la presente memoria descriptiva, "hidroxipropilcelulosa de baja sustitución" es un derivado de celulosa que incluye grupos hidroxipropoxilo en de aproximadamente el 5 al 16%. La cantidad de los grupos hidroxipropoxilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede medirse mediante un método enumerado en, por ejemplo, la Farmacopea Japonesa. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede producirse mediante un

método conocido en la técnica, o también puede usarse un producto comercialmente disponible de la misma. Los ejemplos de productos comercialmente disponibles de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución incluyen, pero no se limitan a, la "serie LH" y la "serie NBD" fabricadas por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

5 Además, en la presente memoria descriptiva, "hidroxipropilcelulosa" es un derivado de celulosa que incluye grupos hidroxipropoxilo en de aproximadamente el 50 al 85%. La cantidad de grupos hidroxipropoxilo en la hidroxipropilcelulosa puede medirse mediante un método enumerado en, por ejemplo, la Farmacopea Japonesa. La hidroxipropilcelulosa puede producirse mediante un método conocido en la técnica, o también puede usarse un producto comercialmente disponible de la misma. Los ejemplos de productos comercialmente disponibles de la hidroxipropilcelulosa incluyen, pero no se limitan a, la "serie HPC" fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.; y la "serie Klucel" fabricada por Hercules Inc.

10 En la presente memoria descriptiva, "carboximetil almidón de sodio" es un derivado de almidón que incluye sodio de aproximadamente el 6 al 11%.

15 El contenido de disgregante (c) no está particularmente limitado, y es preferiblemente de aproximadamente el 1 al 25% en peso con respecto al peso del comprimido (el peso del comprimido no recubierto antes de aplicar el recubrimiento), más preferiblemente de aproximadamente el 2 al 20% en peso, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 3 al 15% en peso.

20 Además, la cantidad de disgregante (c) no está particularmente limitada, y es preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 500 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto (I) o una sal del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 500 partes en peso, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 1 a 250 partes en peso. Ajustando el contenido y la cantidad del disgregante (c) tal como se describió anteriormente, puede mejorarse la capacidad de disgregación.

25 El lubricante (d) es estearato de magnesio.

30 El contenido de lubricante (d) no está particularmente limitado, y es preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 10% en peso con respecto al peso del comprimido (el peso del comprimido no recubierto antes de aplicar el recubrimiento), más preferiblemente de aproximadamente el 0,2 al 8% en peso, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,3 al 7% en peso.

35 La cantidad de lubricante (d) no está particularmente limitada, y es preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 50 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto (I) o una sal del mismo, y más preferiblemente de aproximadamente 0,02 a 30 partes en peso. Ajustando el contenido y la cantidad del lubricante (d) tal como se describió anteriormente, puede mejorarse la capacidad de formación de comprimidos.

40 El comprimido de la presente invención puede comprender otros componentes además del excipiente (a), el aglutinante (b), el disgregante (c) y el lubricante (d). Los ejemplos de otros componentes incluyen diversos aditivos aplicables a comprimidos, tales como colorantes, ajustadores de pH, conservantes, absorbefacientes, potenciadores del sabor, antioxidantes, tampones, agentes quelantes, abrasivos, disolventes, agentes de endurecimiento, tensioactivos, edulcorantes, fluidizadores, agentes de abrillantamiento y aromatizantes. Esos componentes pueden usarse en una cantidad que no afecte negativamente a la presente invención.

45 El comprimido de la presente invención comprende los componentes descritos anteriormente y tiene una capa de recubrimiento proporcionada sobre el mismo. Un comprimido recubierto (comprimido recubierto con película) proporcionado con una capa de recubrimiento se usa para lograr una estabilidad en almacenamiento a largo plazo y prevenir la degradación debida a la luz o similares.

50 La capa de recubrimiento puede comprender aditivos farmacéuticos, tales como un agente de recubrimiento, un plastificante, un dispersante, agente antiespumante, y similares, habitualmente usados para recubrir (para proporcionar un recubrimiento a) preparaciones farmacéuticas administrables por vía oral. Según la invención, la capa de recubrimiento contiene un colorante (e) que comprende óxido de hierro.

55 Los ejemplos de aditivos incluyen celulosas tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil metil celulosa (hipromelosa) y derivados de los mismos; polietilenglicol (macrogol); poli(alcohol vinílico); óxido de titanio; y talco. Estos aditivos pueden usarse de manera individual o en una combinación de dos o más.

60 Entre estos, es preferible una combinación de hidroxipropil metil celulosa (hipromelosa), talco y óxido de titanio, que son componentes para el agente de recubrimiento. Cabe destacar que, cuando existe polietilenglicol (macrogol) en la capa de recubrimiento, el comprimido obtenido tiende a tener fotoestabilidad y estabilidad en almacenamiento reducidas. Por tanto, es más preferible si no se contiene sustancialmente polietilenglicol (macrogol).

65 Además, con respecto al comprimido recubierto, puede suministrarse fotoestabilidad al comprimido recubierto

coloreando la capa de recubrimiento. Por tanto, se añade un colorante (e) al agente de recubrimiento para recubrir el comprimido.

5 En la invención, el colorante (e) incluye un óxido de hierro tal como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y óxido de hierro negro; los ejemplos de colorantes adicionales incluyen óxido de titanio; beta-caroteno; colorante alimenticio azul n.º 2; colorante alimenticio azul n.º 2 aluminio lago; y riboflavina.

10 El óxido de hierro está contenido desde el punto de vista de no sólo añadir un color al comprimido sino también mejorar adicionalmente la fotoestabilidad del comprimido.

15 El colorante (e) puede seleccionarse de manera adecuada, o usarse en combinación, dependiendo del color del comprimido recubierto preparado. Por ejemplo, para obtener un comprimido recubierto rojo, se usa una combinación de óxido de titanio y óxido férrico rojo; para obtener un comprimido recubierto amarillo, se usa una combinación de óxido de titanio y óxido férrico amarillo; para obtener un comprimido recubierto naranja, se usa una combinación de óxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo; para obtener un comprimido recubierto verde, se usa una combinación de óxido de titanio, óxido férrico amarillo y óxido de hierro negro, o una combinación de óxido de titanio, óxido férrico amarillo y colorante alimenticio azul n.º 2 aluminio lago; y para obtener un comprimido recubierto morado, se usa una combinación de óxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido de hierro negro, o una combinación de óxido de titanio, óxido férrico rojo y colorante alimenticio azul n.º 2 aluminio lago. Tal como se describió anteriormente, un comprimido recubierto puede elaborarse en diversos colores.

20 El contenido de colorante (e) es preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 3% en peso con respecto al peso total del comprimido recubierto, y de aproximadamente el 5 al 50% en peso con respecto al peso de la capa de recubrimiento del comprimido recubierto.

25 La cantidad de una capa de recubrimiento en el comprimido que se recubre usando el agente de recubrimiento y un colorante (e) que está contenido, si es necesario, es preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 partes en peso por 100 partes en peso de un comprimido (comprimido no recubierto) antes de tener un recubrimiento proporcionado sobre el mismo.

30 Desde un punto de vista de productividad y capacidad de disgregación, estos aditivos se usan en una combinación de: como excipiente (a), al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina; como aglutinante (b), hidroxipropilcelulosa; como disgregante (c), al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio; y, como lubricante (d), estearato de magnesio.

35 El contenido y la cantidad de cada uno de los componentes en un modo preferible adicional del comprimido de la presente invención se muestran a continuación.

40 Contenido de cada uno de los componentes en el compuesto (I) de comprimido o una sal del mismo:

Lactosa:	del 0,1 al 15% en peso
Almidón de maíz:	del 30 al 60% en peso
Celulosa microcristalina:	del 10 al 30% en peso
Hidroxipropilcelulosa:	del 5 al 20% en peso
Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio:	del 0,5 al 10% en peso
Estearato de magnesio:	del 2 al 15% en peso
	del 0,1 al 10% en peso

45 Cantidad de cada uno de los componentes en el comprimido por 1 parte en peso del compuesto (I) o una sal del mismo

Lactosa:	de 2 a 500 partes en peso
Almidón de maíz:	de 2 a 200 partes en peso
Celulosa microcristalina:	de 0,5 a 100 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa:	de 0,05 a 50 partes en peso
Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio:	de 1 a 250 partes en peso
Estearato de magnesio:	de 0,05 a 30 partes en peso

Según la presente invención, la capa de recubrimiento incluye un colorante (e) que incluye un óxido de hierro. Los componentes preferidos adicionales de la capa de recubrimiento incluyen derivados de celulosa, talco y óxidos de titanio.

5 Además, una combinación preferible es una formulación obtenida aplicando una capa de recubrimiento sobre un comprimido no recubierto; en la que el comprimido no recubierto contiene el compuesto (I) o una sal del mismo, lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y la capa de recubrimiento contiene, además del óxido de hierro, hipromelosa, talco y óxido de titanio. El óxido de hierro se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y óxido de hierro negro.

10 El contenido y la cantidad preferibles de cada uno de los componentes, y el contenido y la cantidad preferibles adicionalmente de cada uno de los componentes en un modo preferible del comprimido recubierto se muestran a continuación.

Contenido de cada uno de los componentes en el compuesto (I) de comprimido no recubierto o una sal del mismo:

	del 0,1 al 15% en peso
Lactosa:	del 30 al 60% en peso
Almidón de maíz:	del 10 al 30% en peso
Celulosa microcristalina:	del 5 al 20% en peso
Hidroxipropilcelulosa:	del 0,5 al 10% en peso
Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio:	del 2 al 15% en peso
15 Estearato de magnesio:	del 0,1 al 10% en peso

Contenido de cada uno de los componentes en la capa de recubrimiento (por comprimido recubierto completo)

Hipromelosa:	del 1,5 al 4% en peso
Talco:	del 0,2 al 0,5% en peso
Óxido de titanio:	del 0,2 al 1% en peso
Óxido de hierro:	del 0,02 al 0,5% en peso

20 Cantidad de cada uno de los componentes en el comprimido recubierto por 1 parte en peso del compuesto (I) o una sal del mismo

Lactosa:	de 2 a 500 partes en peso
Almidón de maíz:	de 2 a 200 partes en peso
Celulosa microcristalina:	de 0,5 a 100 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa:	de 0,05 a 50 partes en peso
Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio:	de 1 a 250 partes en peso
Estearato de magnesio:	de 0,05 a 30 partes en peso
Hipromelosa:	de 0,2 a 40 partes en peso
Talco:	de 0,02 a 8 partes en peso
Óxido de titanio:	de 0,02 a 15 partes en peso
Óxido de hierro:	de 0,001 a 2,5 partes en peso

25 El método para producir el comprimido de la presente invención no está particularmente limitado; por ejemplo, el comprimido de la presente invención puede producirse mediante una etapa de formar, en un comprimido, una mezcla que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo, y componentes distintos del compuesto (I) o una sal del mismo necesarios para formar un comprimido (es decir, un excipiente (a), un aglutinante (b), un disgregante (c), un lubricante (d) y similares). Alternativamente, el comprimido de la presente invención puede producirse mediante el método que comprende: granular una mezcla que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo, un excipiente (a), un aglutinante (b) y un disgregante (c), y mezclar adicionalmente con la misma un lubricante (d); y formar la mezcla obtenida en un comprimido.

35 El método de granulación usado para formar la sustancia granulada en un comprimido no está particularmente limitado. Los ejemplos del mismo incluyen métodos de granulación en seco y métodos de granulación en húmedo (por ejemplo, un método de granulación en lecho fluidizado y un método de granulación por amasado). Entre estos, se usan preferiblemente métodos de granulación en húmedo para la producción, desde el punto de vista de la posibilidad de mezclar de manera uniforme el principio activo y otros componentes en el comprimido, y la posibilidad de obtener un comprimido cuyos componentes se distribuyen de manera uniforme en el mismo.

40 Los ejemplos de métodos de formación de comprimidos incluyen la formación de comprimidos, tal como formación de comprimidos por compresión directa, formación de comprimidos en seco, formación de comprimidos en húmedo y formación de comprimidos por lubricación externa.

El comprimido recubierto de la presente invención puede producirse mezclando un agente de recubrimiento, el colorante (e) que contiene óxido de hierro y un medio líquido; pulverizando la mezcla líquida obtenida sobre la superficie del comprimido no recubierto obtenido mediante el método descrito anteriormente; y secándolo sucesivamente.

Los ejemplos del medio líquido (por ejemplo, un medio de dispersión) usado en la etapa descrita anteriormente incluyen: agua; metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes inferiores similares; acetona, metil etil cetona, y cetonas similares; diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono e hidrocarburos halogenados similares; y mezclas de estos disolventes.

El comprimido de la presente invención preferiblemente comprende el compuesto (I), que es un principio activo, o una sal del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 25 mg calculados como compuesto (I).

La dosis del comprimido de la presente invención se selecciona de manera adecuada según el uso previsto; la edad, el sexo y otras condiciones del paciente; la gravedad de la enfermedad; y similares. La dosis se selecciona preferiblemente de manera que la cantidad del compuesto (I) (es decir, el principio activo) o una sal del mismo tomada es de aproximadamente 0,05 a 6 mg por día calculada como compuesto (I).

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos. Obsérvese que, en todos los ejemplos descritos a continuación, el compuesto (I) era "7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona".

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Se produjeron comprimidos no recubiertos (un comprimido no proporcionado con una capa de recubrimiento) del compuesto (I) usando los componentes y las cantidades mostrados en la tabla 1, siguiendo los procedimientos descritos a continuación.

Ejemplo 1-1 (ejemplo de referencia)

Se pesaron y mezclaron compuesto (I), lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-11, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., contenido de grupos hidroxipropoxilo: del 10,0 al 12,9%). Se añadió una disolución acuosa preparada de manera separada de hidroxipropilcelulosa a la mezcla en polvo, seguido por granulación por amasado en húmedo. Después del secado y de la calibración del resultado, se añadió estearato de magnesio a la misma y se mezcló. Se sometió a compresión la mezcla resultante usando una máquina de formación de comprimidos individuales equipada con un punzón de 6,5 mm de diámetro de tal manera que el peso del comprimido se convirtió en 100 mg, obteniendo comprimidos no recubiertos que contenían 10 mg del compuesto (I) por comprimido.

Ejemplo 1-2 (ejemplo de referencia)

Se pesaron y mezclaron compuesto (I), lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio. Se añadió una disolución acuosa preparada de manera separada de hidroxipropilcelulosa a la mezcla en polvo, seguido por granulación por amasado en húmedo. Después del secado y de la calibración del resultado, se añadió estearato de magnesio a la misma y se mezcló. Se sometió a compresión la mezcla resultante usando una máquina de formación de comprimidos individuales equipada con un punzón de 6,5 mm de diámetro de tal manera que el peso del comprimido se convirtió en 100 mg, obteniendo comprimidos no recubiertos que contenían 10 mg del compuesto (I) por comprimido.

Ejemplo 1-3 (ejemplo de referencia)

Se pesaron y mezclaron compuesto (I), lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina y carboximetil almidón de sodio. Se añadió una disolución acuosa preparada de manera separada de hidroxipropilcelulosa a la mezcla en polvo, seguido por granulación por amasado en húmedo. Después del secado y de la calibración del resultado, se añadió estearato de magnesio a la misma y se mezcló. Se sometió a compresión la mezcla resultante usando una máquina de formación de comprimidos individuales equipada con un punzón de 6,5 mm de diámetro de tal manera que el peso del comprimido se convirtió en 100 mg, obteniendo comprimidos no recubiertos que contenían 10 mg del compuesto (I) por comprimido.

Tabla 1

Componentes (mg)	Ejemplo 1-1*	Ejemplo 1-2*	Ejemplo 1-3*
Compuesto (I)	10,0	10,0	10,0

ES 2 762 479 T5

Lactosa	48,2	53,2	53,2
Almidón de maíz	20,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,0	-	-
Croscarmelosa de sodio	-	5,0	-
Carboximetil almidón de sodio	-	-	5,0
Hidroxipropilcelulosa	1,0	1,0	1,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8
Peso de comprimido no recubierto (mg)	100,0	100,0	100,0
*Ejemplos de referencia			

La tabla 2 muestra las propiedades de comprimido de comprimidos no recubiertos obtenidos en los ejemplos 1-1 a 1-3.

5 Tabla 2

Propiedades de comprimido	Ejemplo 1-1*	Ejemplo 1-2*	Ejemplo 1-3*
Dureza (Kp, n=3)	5,4	5,6	4,7
Espesor (mm, n=3)	2,78	2,77	2,82
Tiempo de disgregación (mm:ss, n=6)	1:18-1:36	2:00-2:16	1:09-1:35
*Ejemplos de referencia			

10 Los resultados de medición del tiempo de disgregación (prueba de disgregación) muestran los resultados de medición de seis comprimidos de cada ejemplo. La prueba se realizó usando agua como líquido de prueba según la prueba de disgregación de la Farmacopea Japonesa (sin un disco auxiliar).

Ejemplos 2-1 a 2-3

15 Los comprimidos no recubiertos producidos en los ejemplos 1-1 a 1-3 que tenían cada uno un peso de 100 mg y que contenían 10 mg del compuesto (I) se sometieron a recubrimiento pulverizando un líquido de recubrimiento que comprendía los componentes de capa de recubrimiento cuyas cantidades se muestran en la tabla 3, obteniéndose de ese modo comprimidos recubiertos.

20 Tabla 3

Componentes (mg)	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
Comprimido no recubierto	Ejemplo 1-1	Ejemplo 1-2	Ejemplo 1-3
Peso de comprimido no recubierto (mg)	100,0	100,0	100,0
Capa de recubrimiento (mg)			
Hipromelosa	2,07	2,07	2,07
Macrogol 6000	0,30	0,30	0,30
Talco	0,30	0,30	0,30
Óxido de titanio	0,30	0,30	0,30
Óxido férrico amarillo	0,03	0,03	0,03
Peso de la capa de recubrimiento (mg)	3,0	3,0	3,0
Peso de comprimido recubierto (mg)	103,0	103,0	103,0

25 Las mediciones del tiempo de disgregación (pruebas de disgregación) se realizaron para los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 2-1 a 2-3 de la misma manera que en el ejemplo 1-1. La tabla 4 muestra los resultados. No se observó retraso en el tiempo de disgregación debido al recubrimiento en los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 2-1 a 2-3.

Tabla 4

	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
Tiempo de disgregación (mm:ss, n=6)	1:35-1:50	2:22-2:40	1:26-1:44

30 Las pruebas de disolución se realizaron para los comprimidos no recubiertos producidos en los ejemplos 1-1 a 1-3, y los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 2-1 a 2-3. La figura 1 muestra los resultados.

35 Los resultados de la prueba de disolución muestran los valores promedio de los resultados de medición de dos comprimidos de cada ejemplo. La prueba de disolución se realizó según el método de prueba de disolución (método de paletas; 50 rpm) de la Farmacopea Japonesa, usando una disolución tampón de hidrogenofosfato de disodio-ácido cítrico (900 ml) con pH 4,5 como líquido de prueba.

ES 2 762 479 T5

Los resultados de la prueba de disolución confirman unos excelentes perfiles de disolución de los comprimidos no recubiertos producidos en los ejemplos 1-1 a 1-3 y los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 2-1 a 2-3.

5 Además, se realizó una prueba de estabilidad para los comprimidos no recubiertos producidos en los ejemplos 1-1 a 1-3 y los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 2-1 a 2-3 en las condiciones de almacenamiento de irradiación de luz (luz visible: iluminancia total de $1,8 \times 10^6$ lux·h; luz ultravioleta: intensidad total de $300 \text{ W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$) y un sistema cerrado a 40°C (sellado en frascos durante un mes o tres meses). Se midieron los contenidos del compuesto (I) y las impurezas después del almacenamiento en cada condición. La tabla 5 muestra los resultados.

10 Obsérvese que después del almacenamiento en las condiciones de irradiación de luz anteriores, se observó una coloración amarilla en los comprimidos no recubiertos producidos en los ejemplos 1-1 a 1-3.

Tabla 5

15

N.º de ejemplo	1-1*	1-2*	1-3	2-1	2-2	2-3
Inicial	Contenidos del compuesto (I) (%; n=3)					
	98,1	99,4	99,7	99,6	101,5	101,9
Irradiación de luz	Contenidos del compuesto (I) (%; n=3)					
	98,3	99,3	99,8	100,0	101,7	102,3
40°C - 1 mes	99,6	101,4	100,8	102,2	103,5	103,4
40°C - 3 meses	98,0	100,5	100,0	100,1	102,8	103,5
Inicial	Contenido de impurezas (%; n=1)					
	0,365	0,362	0,371	0,373	0,367	0,374
Irradiación de luz						
	0,662	0,634	0,592	0,477	0,500	0,463
40°C - 1 mes	0,354	0,378	0,376	0,370	0,393	0,411
40°C - 3 meses	0,409	0,373	0,401	0,385	0,409	0,419
*Ejemplos de referencia						

Ejemplo 3-1

20 Usando los componentes y las cantidades mostrados en la tabla 6, se produjeron comprimidos no recubiertos que contenían 0,25 mg del compuesto (I) por comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1-1, excepto que se usó una máquina de formación de comprimidos rotatoria equipada con un punzón de 6,0 mm de diámetro para obtener los comprimidos no recubiertos que tenían cada uno un peso de 90 mg.

Tabla 6

25

Componentes (mg)	Ejemplo 3-1
Compuesto (I)	0,25
Lactosa	48,15
Almidón de maíz	20,0
Celulosa microcristalina	10,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,0
Hidroxipropilcelulosa	1,0
Estearato de magnesio	0,6
Peso de comprimido no recubierto (mg)	90,0

Ejemplos 3-2 a 3-9

30 Los comprimidos no recubiertos producidos en el ejemplo 3-1 que tenían cada uno un peso de 90 mg y que contenían 0,25 mg del compuesto (I) se sometieron a recubrimiento pulverizando un líquido de recubrimiento que comprendía los componentes de capa de recubrimiento cuyas cantidades se muestran en la tabla 7, obteniéndose de ese modo comprimidos recubiertos.

Tabla 7

35

N.º de ejemplo	3-2*	3-3*	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8*	3-9*
Comprimido no recubierto	Ejemplo 3-1							
Peso de comprimido no recubierto (mg)	90,0							
Capa de recubrimiento (mg)								
Hipromelosa	1,8	2,1	1,8	2,1	1,8	2,1	1,8	2,1
Macrogol 6000	0,3	-	0,3	-	0,3	-	0,3	-
Talco	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Óxido de titanio	0,6	0,6	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54

ES 2 762 479 T5

Óxido férrico rojo	-	-	0,06	0,06	-	-	-	-
Óxido férrico amarillo	-	-	-	-	0,06	0,06	-	-
Colorante alimenticio azul n.º 2 aluminio lago (3-5%)	-	-	-	-	-	-	0,06	0,06
Capa de recubrimiento (mg)								
Peso de la capa de recubrimiento (mg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso de comprimido recubierto (mg)	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0
*Ejemplos de referencia								

5 Además, se realizó una prueba de estabilidad para los comprimidos no recubiertos producidos en el ejemplo 3-1 y los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 3-2 a 3-9 en las condiciones de almacenamiento de irradiación de luz (luz visible: iluminancia total de $1,8 \times 10^6$ lux·h; luz ultravioleta: intensidad total de $300 \text{ W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$) y un sistema abierto a 40°C /el 75% de HR (tres meses, seis meses), es decir, condiciones iguales o más rigurosas que las de los ejemplos 1-1 a 1-3 y los ejemplos 2-1 a 2-3. Se midieron los contenidos de impurezas después del almacenamiento en cada condición. La tabla 8 muestra los resultados.

10 No se observó un aumento en las impurezas en los comprimidos de los ejemplos 3-5 y 3-7, incluso después de la irradiación de luz.

Tabla 8

N.º de ejemplo	3-1*	3-2*	3-3*	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8*	3-9*
	(Contenido de impurezas, %, n=1)								
Inicial	0,687	0,772	0,773	0,683	0,713	0,677	0,805	0,951	0,909
Irradiación de luz	4,142	2,069	1,469	1,401	0,676	1,493	0,675	2,573	1,186
$40^\circ\text{C}/75\%$ de HR -3 meses	0,980	1,820	0,900	1,613	1,093	1,483	1,112	2,055	1,393
$40^\circ\text{C}/75\%$ de HR-6 meses	1,140	2,264	1,672	2,232	1,232	1,766	1,247	2,130	1,783
*Ejemplos de referencia									

15 Ejemplos 4-1 a 4-13

Se produjeron comprimidos recubiertos del compuesto (I) de los ejemplos 4-1 a 4-13 que comprenden los componentes y las cantidades mostrados en la tabla 9 de la misma manera que en el ejemplo 3-2.

Tabla 9

Componentes (mg)	N.º de ejemplo												
	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
Compuesto (l)	0,05	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	0,25	0,25	0,25	1,0
Lactosa	48,35	48,15	47,9	47,4	46,4	45,4	44,4	43,4	42,4	48,15	48,15	48,15	47,4
Almidón de maíz	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Celulosa	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
microcristalina													
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulosa	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Estearato de magnesio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Peso de comprimido no recubierto (mg)	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Talco	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Oxido de titanio	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,57
Oxido férrico rojo	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	-	-	0,02	0,01
Oxido férrico amarillo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxido de hierro negro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	0,02	0,04	0,02
Peso de la capa de recubrimiento (mg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso de comprimido recubierto (mg)	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0

Aplicabilidad industrial

- 5 El comprimido de la presente invención que comprende compuesto de benzotiofeno (I) o una sal del mismo tiene excelente capacidad de disgregación, estabilidad en almacenamiento y fotoestabilidad. Por tanto, el comprimido de la presente invención es altamente utilizable en el campo médico.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma como principio activo, un excipiente (a), un aglutinante (b), un disgregante (c) y un lubricante (d),
 5 en el que el excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina;
 el aglutinante (b) es hidroxipropilcelulosa;
 10 el disgregante (c) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio; y
 el lubricante (d) es estearato de magnesio;
 15 comprendiendo el comprimido además una capa de recubrimiento sobre la superficie del mismo,
 en el que dicha capa de recubrimiento comprende un colorante (e), y el colorante (e) comprende óxido de hierro.
2. Comprimido según la reivindicación 1, que comprende:
 del 0,05 al 25% en peso de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma;
 25 del 10 al 98,5% en peso del excipiente (a);
 del 0,1 al 20% en peso del aglutinante (b);
 30 del 1 al 25% en peso del disgregante (c); y
 del 0,1 al 10% en peso del lubricante (d), con respecto al peso del comprimido no recubierto antes de la aplicación del recubrimiento.
3. Comprimido según la reivindicación 1 ó 2, en el que por 1 parte en peso de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma, el comprimido comprende:
 de 1 a 2000 partes en peso del excipiente (a);
 40 de 0,01 a 100 partes en peso del aglutinante (b);
 de 0,1 a 500 partes en peso del disgregante (c); y
 de 0,01 a 50 partes en peso del lubricante (d).
4. Comprimido según la reivindicación 1, en el que el comprimido contiene del 0,1 al 50% en peso del colorante (e) con respecto al peso de la capa de recubrimiento.
5. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se obtiene formando, en un comprimido, una sustancia granulada obtenida a través de granulación en húmedo.
6. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el comprimido no contiene povidona o crospovidona.
7. Método para producir un comprimido, comprendiendo el método las etapas de:
 55 (1) granular una mezcla que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma, un excipiente (a), un aglutinante (b) y un disgregante (c), y mezclar adicionalmente con la misma un lubricante (d);
 60 (2) formar la mezcla obtenida en un comprimido; y
 (3) mezclar un agente de recubrimiento, un colorante (e) y un medio líquido para obtener una mezcla de recubrimiento, y recubrir la superficie del comprimido usando la mezcla de recubrimiento,
 65 en el que el excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en lactosa,

ES 2 762 479 T5

almidón de maíz y celulosa microcristalina;

el aglutinante (b) es hidroxipropilcelulosa;

5 el disgregante (c) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio; y

el lubricante (d) es estearato de magnesio; y

10 en el que la mezcla de recubrimiento comprende óxido de hierro como colorante (e).

Figura 1

