

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 870**

51 Int. Cl.:

A61K 31/423 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2018** **PCT/JP2018/024884**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019** **WO19004449**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2018** **E 18825167 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3646867**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

30.06.2017 JP 2017128695

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2024

73 Titular/es:

KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)
6-29 Nishiki 3-chome, Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP

72 Inventor/es:

SUGIMOTO, SHIN y
MINAMIZONO, AKITO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 989 870 T3

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

DESCRIPCIÓN

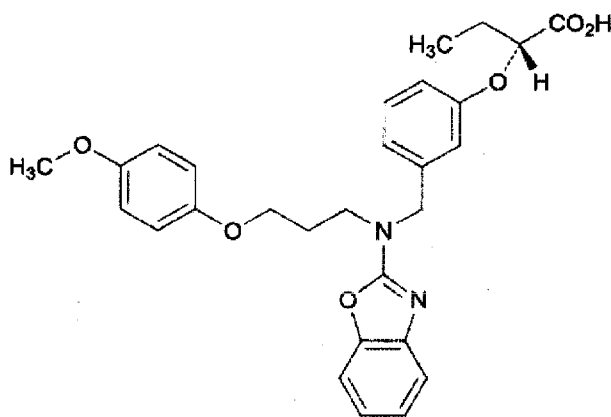
Composición farmacéutica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y a un método para mejorar la uniformidad del contenido de pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo en una composición farmacéutica.

10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que el pema fibrato (Nombre químico: ácido (2R)-2-[3-([1,3-Benzoxazol-2-il[3-(4-metoxifenoxi)propil]amino]metil]fenoxi]butanoico) (Denominación común internacional: pema fibrato) representado por la siguiente fórmula estructural:



, una sal del mismo o un solvato del mismo tiene una excelente actividad agonista de PPAR- α , exhibe una acción reductora de la concentración plasmática de triglicéridos, una acción de aumento del colesterol de las HDL, etc., y es útil para la prevención y el tratamiento de la dislipidemia (hiperlipidemia) (Documento de patente 1 y Documentos no de patentes 1 y 2), y para la prevención y el tratamiento de la EHGA (enfermedad del hígado graso no alcohólico) (Documento de patente 2). El Documento de patente 3 se refiere a una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la dislipidemia, que comprende pema fibrato.

Al mismo tiempo, un compuesto útil como una componente activo para una preparación farmacéutica normalmente se formula como una composición farmacéutica y se suministra, y para mostrar de manera confiable la eficacia esperada del fármaco y evitar efectos secundarios adversos imprevistos, es muy importante que la composición farmacéutica que se va a suministrar mantenga un cierto nivel de calidad sin variaciones, como la variación de un lote a otro.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patentes

Documento de patente 1: Publicación Internacional N:º WO 2005/023777

Documento de patente 2: Publicación Internacional N:º WO 2015/005365

Documento de patente 3: EP2902025 A1

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Yuki Yoshi Yamazaki, *et al.*, Synthesis, 2008(7), 1017-1022.

Documento no de patente 2: Fruchart JC., Cardiovasc Diabetol., 2013; 12: 82.

Sumario de la invención45 **Problemas que debe resolver la invención**

Sin embargo, la capacidad de fabricación de composiciones farmacéuticas, como la homogeneidad, depende significativamente de las propiedades físicas y químicas de los componentes, pero a menudo es imposible predecir propiedades de este tipo a partir de las estructuras químicas de los componentes, y no son pocos los casos en que un problema se hace evidente solo cuando se produce realmente una composición farmacéutica. Por lo tanto,

establecer una técnica para asegurar la homogeneidad de una composición farmacéutica generalmente requiere muchas instancias de ensayo y error.

Sobre el pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo, solo se ha informado que exhibe los efectos farmacológicos descritos anteriormente, y hasta el momento no se ha estudiado específicamente en términos de una composición farmacéutica ni se ha informado en absoluto sobre la capacidad de fabricación, como la homogeneidad de la composición farmacéutica.

En estas circunstancias, para desarrollar una composición farmacéutica que contenga pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo, los presentes inventores primero produjeron, en realidad, la composición farmacéutica. Como resultado, se descubrió que las composiciones farmacéuticas difieren respecto al contenido de pemafrato, lo que lleva al desarrollo de problemas con la homogeneidad (uniformidad) del contenido de pemafrato. Si las composiciones farmacéuticas difieren significativamente respecto al contenido de pemafrato, puede haber variaciones en la eficacia y seguridad entre las composiciones farmacéuticas.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo, y que tiene excelente homogeneidad.

Medios para resolver los problemas

Para resolver el problema de la uniformidad del contenido de pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo, en una composición farmacéutica, los presentes inventores han llevado a cabo estudios más exhaustivos y han descubierto que al incorporar además especies de disacáridos tipificadas por lactosa (en adelante, a veces denominadas simplemente como "componente (B)") en la composición farmacéutica que comprende pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo (en adelante, a veces denominado simplemente "componente (A)"), se mejora la uniformidad del contenido de pemafrato en la composición farmacéutica. La presente invención se ha logrado sobre la base de este descubrimiento.

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene los siguientes componentes (A) y (B):

- (A) pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo; y
- (B) una especie de disacárido,

en donde la especie de disacárido es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma, en donde el contenido total de la especie de disacárido con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pemafrato es de 10 a 1750 partes en masa, y/o el contenido de la especie de disacárido con respecto a la masa total de la composición farmacéutica es del 2 al 98 % en masa, y en donde la composición farmacéutica es una preparación sólida.

La presente invención también proporciona un método para mejorar la uniformidad del contenido de pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo, en una composición farmacéutica, el método incluye la etapa de incorporar especies de disacáridos en la composición farmacéutica que contiene pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo,

en donde la especie de disacárido es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma, en donde el contenido total de la especie de disacárido con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pemafrato es de 10 a 1750 partes en masa, y/o el contenido de la especie de disacárido con respecto a la masa total de la composición farmacéutica es del 2 al 98 % en masa, y en donde la composición farmacéutica es una preparación sólida.

Efectos de la invención

Según la presente invención, es posible proporcionar una composición farmacéutica que tenga una uniformidad de contenido mejorada de pemafrato en la composición farmacéutica y que tenga una excelente homogeneidad.

Descripción detallada de la invención

<Pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo (Componente (A)) >

En el presente documento, "pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo" incluye pemafrato (Nombre químico: ácido (2R)-2-[3-([1,3-Benzoxazol-2-il[3-(4-metoxifenoxi)propil]amino]metil)fenoxi]butanoico) (Denominación común internacional: pemafrato) en sí, una sal farmacéuticamente aceptable de pemafrato y un solvato de pemafrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con agua, alcohol (por ejemplo, etanol) o similar. La sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada y los ejemplos de la misma incluyen sales de adición

- de ácido y sales de adición de base. Ejemplos específicos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, como los clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sales de sulfato, sales de nitrato y sales de fosfato; y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos, como sales de benzoato, sales de metanosulfonato, sales de etanosulfonato, sales de bencenosulfonato, sales de p-toluenosulfonato, sales de maleato, sales de fumarato, sales de tartrato, sales de citrato y sales de acetato. Ejemplos específicos de las sales de adición de base incluyen sales metálicas como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de calcio y sales de magnesio; sales con aminas como el amoniaco, trimetilamina, trietilamina, piridina, colidina y lutidina; y sales de adición de bases con bases orgánicas como la lisina, arginina, cinconina y cinconidina.
- 10 La forma, el tamaño y similares del pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo no están particularmente limitados, y cuando el diámetro de partícula promedio de las partículas primarias se mide de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, 17ª Edición, Medición del tamaño de partículas mediante difracción láser, los valores d50 y d90 son preferentemente los que se indican a continuación.
- 15 d50: preferentemente de 100 µm o menos, más preferentemente 50 µm o menos, aún más preferentemente 20 µm o menos, de manera particularmente preferente de 1 a 20 µm.
d90: preferentemente de 200 µm o menos, más preferentemente 135 µm o menos, aún más preferentemente 80 µm o menos, de manera particularmente preferente de 1 a 80 µm.
- 20 El pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo es un compuesto conocido y se puede producir a través de un método como se divulga en el documento de patente 1, El documento no de patente 1 o la patente de EE. UU. N.º 7.109.226, por ejemplo. En la presente invención, preferentemente se utiliza un cristal de pema fibrato que se puede producir a través del método descrito en el documento no de patente 1 (preferentemente un cristal que muestra un punto de fusión de 95 a 101 °C, de manera particularmente preferente, de 97 a 100 °C en la medición realizada de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, 17ª Edición, Método de determinación del punto de fusión 1).
- 25 El contenido de pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo en la composición farmacéutica no está particularmente limitado y se puede determinar considerando adecuadamente la enfermedad que se quiere tratar, el tipo de preparación, así como el sexo, la edad y los síntomas del paciente que necesita la composición, y similares.
- 30 Por ejemplo, el contenido se puede configurar de manera que la dosis diaria de pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo puede ser de 0,05 a 0,8 mg, más preferentemente de 0,075 a 0,6 mg, de manera particularmente preferente de 0,1 a 0,4 mg, en términos de una forma libre de pema fibrato.
- 35 El contenido de pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo en la composición farmacéutica es preferentemente del 0,01 al 5 % en masa, más preferentemente del 0,025 al 1 % en masa, de manera particularmente preferente del 0,05 al 0,5 % en masa, en términos de una forma libre de pema fibrato, con respecto a la masa total de la composición farmacéutica. Según la presente invención, incluso si el pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo tiene un contenido así de pequeño, se puede obtener una buena uniformidad de contenido.
- 40 <Especies de disacáridos (Componente (B))>
- En el presente documento, la "especie de disacárido" significa una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma.
- 45 Desde el punto de vista de la mejora de la uniformidad del contenido, la especie de disacárido es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma, preferentemente una o más seleccionada del grupo que consiste en un grano esférico de celulosa microcristalina/lactosa, un monohidrato de lactosa, un producto granular de lactosa y una lactosa anhidra. Desde el punto de vista de la facilidad de producción de una composición farmacéutica (particularmente una preparación sólida), la especie de disacárido es preferentemente sólida a temperatura normal (cualquier temperatura en el rango de 15 a 25 °C).
- 50 Cada una de estas especies de disacáridos es un componente conocido. Las especies de disacáridos pueden producirse a través de un método conocido o pueden utilizarse productos disponibles comercialmente. Entre los productos disponibles comercialmente se incluyen NONPAREIL-105 (Freund Corporation), Lactosa monohidrato (San-Ei Gen F.F.I., Inc.), Lactosa G (Freund Corporation) y Anhidro Lactopress (CBC Co., Ltd.).
- 55 El contenido de especies de disacáridos en la composición farmacéutica no está particularmente limitado y se puede determinar teniendo en cuenta de manera adecuada el tipo de preparación, así como el sexo, la edad y los síntomas del paciente que necesita la composición, y similares.
- 60 Cuando se utilizan como la especie de disacárido una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma, el contenido del mismo con respecto a la masa total de la composición farmacéutica es, en una realización, del 2 al 98 % en masa, preferentemente del 4 al 93 % en masa, y más preferentemente del 8 al 80 % en masa, desde el punto de vista de la mejora de la uniformidad del contenido.
- 65 La relación de masa entre el contenido de pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo y el contenido de la

especie de disacárido en la composición farmacéutica no está particularmente limitado, y desde el punto de vista de la mejora de la uniformidad del contenido, el contenido total de la especie de disacárido con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pemafrato es, en una realización, de 10 a 1750 partes en masa, preferentemente de 50 a 1500 partes en masa, más preferentemente de 80 a 1200 partes en masa y de manera particularmente preferente de 100 a 900 partes en masa.

Cuando se utilizan como la especie de disacárido una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma, la relación de masa entre el contenido de pemafrato, una sal de la misma o un solvato de la misma y el contenido de una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma en la composición farmacéutica no está particularmente limitado, y desde el punto de vista de la mejora de la uniformidad del contenido, el contenido total de una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pemafrato es preferentemente de 30 a 1150 partes en masa, más preferentemente de 50 a 1050 partes en masa, aún más preferentemente de 70 a 950 partes en masa, de manera particularmente preferente de 120 a 850 partes en masa.

<Celulosa (Componente (C))>

La composición farmacéutica de la presente invención contiene preferentemente celulosa además del componente (A) y el componente (B). Al incorporar la especie de disacárido y la celulosa en combinación, la uniformidad del contenido de pemafrato se vuelve más excelente.

En el presente documento, "celulosa" significa una o más seleccionada del grupo que consiste en celulosa y una sal de la misma. En la celulosa, la sal no está particularmente limitada, y ejemplos específicos de la misma incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; y sales con metales de elementos del grupo 2, como sales de calcio y sales de magnesio. El grado promedio de polimerización, la forma (forma cristalina) y similares de la celulosa no están particularmente limitadas, y el grado promedio de polimerización es preferentemente de 50 a 10.000. En este caso, el grado promedio de polimerización se puede determinar realizando una prueba de acuerdo con la Identificación (3) descrita en la Farmacopea Japonesa, 17ª Edición, "Celulosa microcristalina".

Ejemplos específicos de la celulosa incluyen celulosa cristalina, celulosa cristalina (partículas finas), celulosa cristalina (grano), celulosa en polvo y celulosa en polvo (grado promedio de polimerización: de 800 a 1100), y estas celulosas pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más de las mismas. La celulosa cristalina y similares son las celulosas cristalinas y similares descritas en el Directorio de excipientes farmacéuticos japoneses 2016 (publicado por Yakuji Nippo, Limited).

Cada una de estas celulosas es un componente conocido. Las celulosas pueden producirse mediante un método conocido o pueden utilizarse productos disponibles comercialmente. Algunos ejemplos de productos disponibles comercialmente incluyen CEOLUS PH-101 (Asahi Kasei Corporation), CELPHERE (San-Ei Gen F.F.I., Inc.) y ARBOCEL (Kimura Sangyo Co., Ltd.).

El contenido de la celulosa en la composición farmacéutica no está particularmente limitado y se puede determinar teniendo en cuenta de manera adecuada el tipo de preparación, así como el sexo, la edad y los síntomas del paciente que necesita la composición, y similares, pero desde el punto de vista de la mejora de la uniformidad del contenido, la cantidad total de celulosa con respecto a la masa total de la composición farmacéutica es preferentemente del 1 al 40 % en masa, más preferentemente del 3 al 35 % en masa, aún más preferentemente del 5 al 30 % en masa, de manera particularmente preferente del 8 al 25 % en masa.

La relación de masa entre el contenido de pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo y el contenido de la celulosa en la composición farmacéutica no está particularmente limitado, y desde el punto de vista de la mejora de la uniformidad del contenido, el contenido total de celulosa con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pemafrato es preferentemente de 5 a 5.000 partes en masa, más preferentemente de 30 a 3500 partes en masa, de manera particularmente preferente de 60 a 2000 partes en masa.

En el presente documento, la forma farmacéutica de la "composición farmacéutica" no está particularmente limitada, puede ser un sólido, una preparación semisólida o líquida, y se puede seleccionar según el propósito de uso de la composición farmacéutica. Los ejemplos de la forma farmacéutica de la composición farmacéutica incluyen formas de dosificación descritas en la Farmacopea Japonesa, 17ª Edición, Reglas generales para las preparaciones. Ejemplos específicos de la forma farmacéutica por vía oral incluyen preparaciones sólidas como comprimidos (p. ej., comprimidos normales, comprimidos de desintegración oral, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos de dispersión y comprimidos solubles), cápsulas, gránulos (p. ej., gránulos efervescentes), polvos y pastillas; preparaciones semisólidas tales como jaleas por vía oral; preparaciones líquidas como líquidos por vía oral (p. ej., elixires, suspensiones, emulsiones y limonadas). Los ejemplos de la forma farmacéutica parenteral incluyen inyecciones, inhalaciones, colirios, gotas óticas, gotas nasales, supositorios, preparaciones externas sólidas, preparaciones externas líquidas, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles y parches.

La composición farmacéutica es preferentemente una preparación sólida desde el punto de vista de la facilidad de

administración y la facilidad de producción. En particular, como la composición farmacéutica es una preparación sólida, la producción es muy fácil, pero como en general, una preparación sólida se produce básicamente con componentes sólidos utilizados en gran cantidad a temperatura normal (cualquier temperatura en el rango de 15 a 25 °C), los componentes tienden a mezclarse y dispersarse de manera desigual, por lo que el deterioro de la uniformidad del contenido tiende a ser particularmente problemático. Por otro lado, la presente invención presenta la siguiente ventaja excelente: incluso una preparación sólida tiene una buena uniformidad de contenido.

La preparación sólida es preferentemente una preparación sólida por vía oral, más preferentemente un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo o una pastilla, de manera particularmente preferente un comprimido. Además, la preparación sólida es preferentemente una preparación sólida que contiene una mezcla que comprende el componente (A) y el componente (B), más preferentemente una preparación sólida que contiene una mezcla que comprende los componentes (A) a (C).

Además de los componentes descritos anteriormente, se pueden añadir vehículos farmacéuticamente aceptables (aditivos para la preparación farmacéutica) a la composición farmacéutica de la presente invención dependiendo de su forma farmacéutica. Los ejemplos de aditivos para la preparación farmacéutica incluyen, pero sin limitación, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, plastificantes, filmógenos, polvos, sustancias poliméricas poco solubles en agua, antioxidantes, agentes aromatizantes y edulcorantes. Como ejemplos específicos de estos aditivos para la preparación farmacéutica, se pueden utilizar los descritos en el Directorio de excipientes farmacéuticos japoneses 2016 (publicado por Yakuji Nippo, Limited), Handbook of Pharmaceutical Excipients, Séptima edición (publicada por Pharmaceutical Press), etc.).

Ejemplos específicos de los diluyentes incluyen los siguientes: diluyentes inorgánicos como el silicato de aluminio, sulfato de sodio anhidro, cloruro de sodio, el ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico anhidro pesado, sulfato de calcio, fosfato monohidrógeno de calcio, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de potasio, fosfato monobásico de calcio y fosfato dihidrógeno de sodio; y diluyentes orgánicos como el almidón (almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, etc.), fructosa, caramelo, agar, xilitol, parafina, glucosa, pululano, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, maltitol, eritritol, sorbitol, manitol, lactitol, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, dietilaminoacetato de polivinilacetato y citrato de calcio. Estos diluyentes pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más de los mismos.

Entre estos diluyentes, se prefiere el ácido silícico anhidro ligero y el manitol.

Ejemplos específicos de los desintegrantes incluyen superdesintegrantes como el carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa de sodio y crospovidona, carmelosa, carmelosa de calcio, almidón, éster de ácido graso de sacarosa, gelatina, dextrina, ácido deshidroacético y sus sales, povidona y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60. Estos desintegrantes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

Entre estos desintegrantes, se prefiere el carboximetilalmidón de sodio y la croscarmelosa de sodio.

Ejemplos específicos de los aglutinantes incluyen aceites y grasas como el aceite de sebo hidrogenado, aceite hidrogenado, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, cera de carnauba, cera de abejas blanca, cera de abejas amarilla y cera japonesa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, carmelosa de sodio, almidón (almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, etc.), dextrina, pululano, goma arábica, agar, gelatina, tragacanto, alginato de sodio, povidona, alcohol polivinílico, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo y dietilaminoacetato de polivinilacetato. Estos aglutinantes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

Entre estos aglutinantes se prefiere la cera de carnauba, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, el copolímero de povidona y metacrilato E de aminoalquilo.

Ejemplos específicos de los lubricantes incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y éster de ácido graso de sacarosa. Estos lubricantes se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más de los mismos.

Entre estos lubricantes, se prefiere el estearato de calcio, el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio.

Ejemplos específicos de los plastificantes incluyen citrato de trietilo, glicerina, aceite de sésamo, sorbitol, aceite de ricino y polisorbato 80 (oleato de polioxietilen(20)sorbitán). Estos plastificantes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

Entre estos plastificantes, se prefiere el citrato de trietilo, la glicerina y el sorbitol.

Ejemplos específicos de los filmógenos incluyen alquilcelulosas como metilcelulosa y etilcelulosa; ácido algínico o sales del mismo tales como alginato de sodio; carragenano; carboxialquilcelulosas como la carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de potasio, carboximetilcelulosa y carboximetiletilcelulosa;

goma xantana; hidroxialquilcelulosas como la hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa); ftalato de hidroxialquilcelulosa como el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; pululano; acetato de polivinilo; acetato ftalato de polivinilo; y polivinilpirrolidona. Estos filmógenos pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

5 Entre estos filmógenos, se prefieren las alquilcelulosas y las hidroxialquilcelulosas.

Ejemplos específicos de los polvos incluyen polvos orgánicos e inorgánicos como polvos de talco, óxido de titanio, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo y pigmentos de color legales. Estos polvos pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de estos.

Entre estos polvos, se prefiere el óxido de titanio, el óxido férrico amarillo, el óxido férrico rojo y los pigmentos de color legales.

15 Ejemplos específicos de las sustancias poliméricas poco solubles en agua incluyen polímeros de carboxivinilo y copolímeros de metacrilato de aminoalquilo. Estas sustancias pueden utilizarse solas o en combinación de dos o más de las mismas.

20 Ejemplos específicos de los antioxidantes incluyen ácido ascórbico, hidrogenosulfito sódico, sulfito de sodio, edetato de sodio, ácido eritórbico, acetato de tocoferol, dibutilhidroxitolueno, vitamina E natural, tocoferol y butilhidroxianisol. Estos antioxidantes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

25 Ejemplos específicos de los sabores incluyen terpenos como limoneno, pineno, canfeno, cimeno, cineol, citronelol, geraniol, nerol, linalool, mentol, terpineol, rodinol, borneol, isoborneol, mentona, alcanfor, eugenol y cinzeilanol; aceites esenciales que contienen terpenos, como el aceite de naranja amarga, aceite de naranja, aceite de menta, aceite blanco de alcanfor, aceite de eucalipto, aceite de trementina, aceite de limón, aceite de jengibre, aceite de clavo, aceite de canela, aceite de lavanda, aceite de hinojo, aceite de manzanilla, aceite de soja fermentado y aceite de menta verde; y acidificantes como el ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico y sales del mismo. Estos sabores pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

30 Los ejemplos de agentes edulcorantes incluyen aspartamo, estevia, ácido glicirrónico, taumatina, acesulfamo potásico, sacarina y sacarina sódica, y estos agentes edulcorantes pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más de los mismos.

35 La composición farmacéutica de la presente invención contiene preferentemente uno o más seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, óxido de titanio, citrato de trietilo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, ácido silícico anhidro ligero y cera de carnauba, entre los vehículos farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente.

40 La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse a través de un método conocido dependiendo de su forma farmacéutica.

45 Por ejemplo, la composición farmacéutica, que es una preparación sólida, se puede producir mediante una combinación adecuada de operaciones unitarias como molienda, mezcla, granulación, secado, ajuste del tamaño del grano, clasificación, carga, peletización y recubrimiento. Sin embargo, el método para producir la misma implica preferentemente una etapa de mezclar el componente (A) y el componente (A), más preferentemente implica una etapa de mezclar los componentes (A) a (C).

50 Más específicamente, por ejemplo, cuando la forma farmacéutica de la composición farmacéutica es una preparación granular tal como un gránulo, un polvo o una pastilla, el componente (A) y el componente (B) se mezclan con el componente (C) y aditivos para la preparación farmacéutica, como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes, de acuerdo con las necesidades, a continuación, la mezcla se granula mediante un método de granulación conocido, como la granulación por extrusión, granulación por volteo, granulación por agitación, granulación de lecho fluidizado, granulación por pulverización, granulación por fusión o granulación por trituración para obtener un producto granulado, y el producto granulado se somete a clasificación, ajuste del tamaño del grano y similares, de acuerdo con las necesidades, produciéndose así la composición farmacéutica. El producto granulado obtenido se puede recubrir mediante un método conocido con un agente de recubrimiento, etc.

60 Cuando la forma farmacéutica de la composición farmacéutica sea un comprimido, el componente (A) y el componente (B) se mezclan con el componente (C) y aditivos para la preparación farmacéutica, como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes de acuerdo con las necesidades para obtener una mezcla, y la mezcla se comprime directamente (peletiza) (a través de un método de compresión de polvo directo), o se comprime (peletiza) (a través de un método de compresión de grano semiseco, método de compresión de gránulo seco, método de compresión de grano húmedo o similar) después de que el producto granulado descrito anteriormente se somete a clasificación, ajuste del tamaño del grano y similares, produciéndose así la composición farmacéutica. El producto comprimido obtenido (comprimido) se puede recubrir mediante un método conocido con un agente de recubrimiento, etc.

Cuando la forma farmacéutica de la composición farmacéutica sea una cápsula, el producto granulado o comprimido puede estar encapsulado.

- 5 La enfermedad a la que se aplica la composición farmacéutica de la presente invención no está limitada, y la composición farmacéutica puede utilizarse ampliamente para la prevención o el tratamiento de enfermedades contra las cuales se sabe o se espera que la administración de pema fibrato sea efectiva.

10 Por ejemplo, el pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo tiene una excelente actividad agonista de PPAR- α y exhibe una acción reductora de la concentración plasmática de triglicéridos, una acción de aumento del colesterol de las HDL, etc. Por consiguiente, la composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse preferentemente como agente para la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia (hiperlipidemia, más específicamente, por ejemplo, hiperlipidemia primaria e hiperlipidemia secundaria), más preferentemente como agente para la prevención y/o el tratamiento de la hipertrigliceridemia, etc.

15 Además, el pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil para la prevención o el tratamiento de la EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólico). Por consiguiente, la composición farmacéutica de la presente invención también se puede utilizar como agente para la prevención y/o el tratamiento de la EHGNA (más preferentemente ENA (esteatohepatitis no alcohólica)), etc.

20 Además, el pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo puede utilizarse como agente para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

25 La vía de administración de la composición farmacéutica no está particularmente limitada y puede determinarse considerando de manera adecuada la enfermedad que se quiere tratar, el tipo de preparación, así como el sexo, la edad, los síntomas del paciente que necesita la composición, y similares, pero la administración por vía oral es preferida desde el punto de vista de la facilidad de administración. La dosis diaria de la composición farmacéutica puede tomarse en una sola dosis, o puede dividirse en 2 a 4 tomas diarias, y tomarse antes de cada comida, entre comidas, después de cada comida, antes de acostarse, o similar.

30 Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación en detalle por medio de Ejemplos, lo que no debe interpretarse como una limitación de la invención a los mismos.

35 En los ejemplos de ensayo a continuación, la medición se realizó mediante HPLC utilizando una columna ODS como columna y un espectrofotómetro ultravioleta como detector.

40 Para el pema fibrato utilizado en los ejemplos de ensayo a continuación, los diámetros promedio de partículas primarias se midieron de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, 17ª Edición, Medición por difracción láser del tamaño de partículas y los resultados mostraron que el valor d50 fue de 100 μm o menos, y el valor d90 fue de 200 μm o menos.

[Ejemplo de ensayo 1]

45 Ensayo de evaluación de uniformidad de contenido

El siguiente ensayo se realizó para evaluar la uniformidad del contenido de pema fibrato en una composición farmacéutica.

50 Los comprimidos se produjeron utilizando los componentes que se muestran en la Tabla 1 de manera que las cantidades (mg) de los componentes por comprimido fueron las que se muestran en la Tabla 1. A continuación, se describirán los procedimientos específicos.

(Ejemplo 1)

55 Se mezclaron pema fibrato, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa durante 5 minutos, a continuación, se añadió agua purificada y se amasó la mezcla durante 3 minutos, se granuló, se secó y, a continuación, se clasificó para obtener un producto granulado. Se mezcló estearato de magnesio con el producto de granulación obtenido y, a continuación, se comprimió la mezcla para producir 10.000 comprimidos, cada uno con un peso de 60 120 mg.

(Ejemplo 2).

65 Se produjeron 10.000 comprimidos, cada uno con un peso de 120 mg, mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que el monohidrato de lactosa se reemplazó parcialmente por celulosa microcristalina.

(Ejemplo comparativo 1)

Se produjeron 10.000 comprimidos con un peso de 120 mg cada uno mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que todo el monohidrato de lactosa se reemplazó por celulosa microcristalina.

A partir de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos y Ejemplo Comparativo, se tomaron diez comprimidos al azar y se midió el contenido de pemafrato en cada comprimido mediante el método que se indica a continuación.

Se colocó un comprimido en agua para triturlarla y, a continuación, se añadió acetonitrilo para obtener una solución de muestra. La solución de muestra obtenida se analizó con un aparato de HPLC para medir el área máxima derivada del pemafrato. Comparando el área máxima derivada del pemafrato para la solución de muestra obtenida con el área máxima para una solución estándar de pemafrato con una concentración conocida, se midió el contenido de pemafrato por comprimido.

A partir del valor medido obtenido de esta manera del contenido de pemafrato por comprimido, se calculó una desviación estándar relativa (DSR) (%) del contenido de pemafrato en el comprimido de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, 17ª Edición, Prueba de uniformidad de contenido, y se utilizó como índice de variación (grado de uniformidad) del contenido de pemafrato en el comprimido.

La Tabla 1 muestra los resultados.

[Tabla 1]

Componentes	Cantidad mezclada (mg) (por comprimido)		
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1
Pemafrato	0,1	0,1	0,1
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M: DFE Pharma)	110,3	98,3	-
Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102: Asahi Kasei Corporation)	-	12,0	110,3
Croscarmelosa de sodio (KICCOLATE ND-2HS: Nichirin Chemical Industries, Ltd.)	Equilibrio	Equilibrio	Equilibrio
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L: Nippon Soda Co., Ltd.)			
Estearato de magnesio			
Total	120	120	120
Desviación estándar relativa (DSR) (%)	1,6	1,4	4,0

La cantidad mezclada de pemafrato en la tabla es un valor calculado a partir de la cantidad añadida.

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, los comprimidos (Ejemplos 1 y 2) que contienen lactosa monohidrato como la especie de disacárido tenían todas una pequeña desviación estándar relativa en comparación con los comprimidos del Ejemplo Comparativo 1 que no contenían la especie de disacárido, y una buena uniformidad del contenido de pemafrato por comprimido. En particular, los comprimidos del Ejemplo 2 que contenían celulosa cristalina además de lactosa monohidrato tenían una desviación estándar relativa menor y una uniformidad más excelente del contenido de pemafrato por comprimido.

Los resultados de las pruebas anteriores revelan que la uniformidad del contenido de pemafrato en la composición farmacéutica se mejora al incorporar especies de disacáridos en una composición farmacéutica que contiene pemafrato, una sal del mismo o un solvato del mismo.

[Ejemplos de producción 1 a 3]

Los comprimidos que contienen los componentes en las cantidades (mg) de los mismos por comprimido que se muestran en la Tabla 2 se producen convencionalmente a través de un método de compresión de grano húmedo.

[Tabla 2]

	Ejemplo de producción 1	Ejemplo de producción 2	Ejemplo de producción 3
Pemafibrato	0,1	0,4	0,1
Almidón de maíz	c.s.	c.s.	c.s.
Hidroxipropilmetilcelulosa	10	20	5
Polivinilpirrolidona	5	5	5
Estearato de magnesio	1	1	1
Lactosa monohidrato	20		
Hidrato de trehalosa		30	
Sucralosa			50
Celulosa microcristalina			
Total	100 mg	100 mg	100 mg

La cantidad mezclada de pemafibrato en la tabla es un valor calculado a partir de la cantidad añadida.

[Ejemplos de producción 4 a 6]

- 5 Los comprimidos que contienen los componentes en las cantidades (mg) de los mismos por comprimido que se muestran en la Tabla 3 se producen convencionalmente a través de un método de compresión de polvo directa.

[Tabla 3]

	Ejemplo de producción 4	Ejemplo de producción 5	Ejemplo de producción 6
Pemafibrato	0,1	0,4	0,1
Almidón de maíz	c.s.	c.s.	c.s.
Estearato de magnesio	1	1	1
Lactosa monohidrato	60		5
Hidrato de trehalosa		40	5
Sucralosa			5
Celulosa microcristalina	5	15	25
Total	100 mg	100 mg	100 mg

La cantidad mezclada de pemafibrato en la tabla es un valor calculado a partir de la cantidad añadida.

- 10 **Aplicabilidad industrial**
- 15 La presente invención permite proporcionar una composición farmacéutica que tiene una excelente homogeneidad y que contiene pemafibrato que exhibe una acción reductora de la concentración plasmática de triglicéridos, una acción de aumento del colesterol de las HDL, etc. La composición farmacéutica se puede utilizar en, por ejemplo, industrias de preparaciones farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes (A) y (B):

- 5 (A) pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo; y
 (B) una especie de disacárido,

en donde la especie de disacárido es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma,

- 10 en donde el contenido total de la especie de disacárido con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pema fibrato es de 10 a 1750 partes en masa y/o el contenido de la especie de disacárido con respecto a la masa total de la composición farmacéutica es del 2 al 98 % en masa, y
 en donde la composición farmacéutica es una preparación sólida.

- 15 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el contenido total de la especie de disacárido con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pema fibrato es de 30 a 1150 partes en masa.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un componente (C):

- 20 (C) celulosa.

4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde una forma farmacéutica de la misma es un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo o una pastilla.

- 25 5. Un método para mejorar la uniformidad del contenido de pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo, en una composición farmacéutica, el método comprende la etapa de incorporar una especie de disacárido en una composición farmacéutica que comprende pema fibrato, una sal del mismo o un solvato del mismo,

- 30 en donde la especie de disacárido es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y un hidrato de la misma, en donde
 el contenido total de la especie de disacárido con respecto a 1 parte en masa de una forma libre de pema fibrato es de 10 a 1750 partes en masa y/o el contenido de la especie de disacárido con respecto a la masa total de la composición farmacéutica es del 2 al 98 % en masa, y
 en donde la composición farmacéutica es una preparación sólida.