

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 747**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2020 PCT/JP2020/017711**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2020 WO20218518**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2020 E 20794267 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3960240**

54 Título: **Preparado farmacéutico y procedimiento para producirlo**

30 Prioridad:

25.04.2019 JP 2019084695

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

29.08.2024

73 Titular/es:

**FUJI PHARMA CO., LTD. (50.0%)
5-7 Sanban-cho Chiyoda-ku
Tokyo 102-0075, JP y
KINOPHARMA, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**INADA TOSHIYUKI;
SHIMODAIRA TAKAKI;
KANAYAMA RYOSEI;
ONOGI HIROSHI y
YAMAGUCHI TETSUO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 977 747 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

Preparado farmacéutico y procedimiento para producirlo

Campo técnico

5 La solicitud de patente contiene una reivindicación de prioridad basada en la solicitud de patente japonesa n.º 2019-84695 (fecha de presentación: 25 de abril de 2019), que se presentó anteriormente en Japón.

La presente invención se refiere a un preparado farmacéutico y a un procedimiento para producirlo.

Técnica anterior

10 Es sabido que un derivado de anilina, tal como la N-[5-fluoro-2-(1-piperidinil)fenil]isonicotintioamida, que actúa como inhibidor de CDK9, puede utilizarse como fármaco antivírico para suprimir la producción viral (por ejemplo, documentos no relacionados con patentes 1 a 4).

Sin embargo, algunos inhibidores de CDK9 tienen baja solubilidad en agua. Debido a ello, es difícil que, cuando están contenidos en preparados, se disuelvan en agua en una cantidad eficaz y que produzcan un efecto medicinal suficiente.

15 Por lo general, como preparado sólido que puede contener un fármaco poco hidrosoluble en una cantidad terapéuticamente eficaz, las cápsulas blandas son ampliamente utilizadas (por ejemplo, documento de patente 1). Sin embargo, las cápsulas blandas suelen ser de gran tamaño en comparación con otros preparados sólidos, tales como los comprimidos. Debido a esto, las cápsulas blandas tienen el problema de que son difíciles de tomar para niños pequeños/personas de edad avanzada con poca capacidad de tragar y para pacientes que les cuesta tragar. Además, las cápsulas blandas tienen un riesgo inherente de "filtrarse", aunque el riesgo varía en función del procedimiento de producción. Además, las cápsulas blandas son flexibles y cambian fácilmente de forma. Debido a ello, la presencia o ausencia de deformación de las cápsulas debe ser inspeccionada visualmente por una persona o examinada por una máquina de inspección especializada, con el consiguiente aumento del coste de producción. Su elevado coste en comparación con otros preparados sólidos, tales como los comprimidos, supone un problema.

20 En cambio, al mezclar un fármaco poco hidrosoluble en comprimidos, el fármaco poco hidrosoluble se disuelve en un disolvente antes de la formación del comprimido. Sin embargo, es difícil disolver una cantidad eficaz del fármaco poco hidrosoluble en un disolvente contenido en un volumen aceptable para preparar comprimidos.

25 Es sabido que los preparados farmacéuticos contienen gránulos compuestos por un fármaco y una sustancia solubilizante en combinación. También es sabido que puede utilizarse un tensioactivo como sustancia solubilizante y que los gránulos pueden recubrirse (por ejemplo, documento de patente 2). Sin embargo, un tensioactivo tiene adhesividad/pegajosidad y reduce la fluidez. El tensioactivo que se utiliza en la elaboración de un preparado farmacéutico, tales como los comprimidos, presenta el problema de que su contenido es limitado.

30 Tal como se ha descrito anteriormente, si se utiliza una sustancia solubilizante, tal como un tensioactivo, para añadir una gran cantidad de un fármaco poco hidrosoluble, tal como un inhibidor de CDK9, a un preparado farmacéutico, no se puede obtener una fluidez suficiente durante la producción de la forma farmacéutica. Dado que la baja fluidez afecta a la formación, por ejemplo, de comprimidos, resulta difícil mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco cuando se forman formas farmacéuticas, tales como los comprimidos.

Lista de citas*Documentos de patente*

- 40 Documento de patente 1: Publicación nacional de la solicitud de patente internacional n.º 2003-508386
Documento de patente 2: Publicación nacional de la solicitud de patente internacional n.º 2007-517062
Documento de patente 3: WO 2009/020198 A1

Documentos no relacionados con patentes

- 45 Documento no relacionado con patentes 1: Ajiro *et al.*, Clin. Cancer Res., 15 de septiembre de 2018, 24(18):4518-4528. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3119. Epub 30 de abril de 2018
Documento no relacionado con patentes 2: Tanaka *et al.*, Antiviral Res., septiembre de 2016, 133:156-164. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.08.008. Epub 8 de agosto de 2016
Documento no relacionado con patentes 3: Okamoto *et al.*, Antiviral Res., noviembre de 2015, 123:1-4. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.08.012. Epub 21 de agosto de 2015

Documento no relacionado con patentes 4: Yamamoto *et al.*, J. Clin. Invest., agosto de 2014, 124(8):3479-3488. doi: 10.1172/JCI73805. Epub 8 de julio de 2014

Documento no relacionado con patentes 5: MEI LU *et al.* ("Liquisolid technique and its applications in pharmaceuticals", ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 12, n.º 2, 04-11-2016, págs. 115-123). 2

Documento no relacionado con patentes 6: OKAMOTO MIKA *et al.*, "Selective inhibition of HIV-1 replication by the CDK9 inhibitor FIT-039", ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 123, 01-11-2015, págs. 1-4.

Sumario de la invención

Teniendo en cuenta las circunstancias, se ha deseado desarrollar un preparado farmacéutico que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de CDK9 y que tenga una excelente fluidez suficiente para su producción práctica.

Los presentes inventores realizaron estudios exhaustivos y prepararon un preparado farmacéutico, que tiene partículas nucleares que contienen un componente de partícula nuclear con una forma predeterminada y un fármaco (inhibidor de CDK9) en combinación, y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares. Como resultado, descubrieron que el preparado farmacéutico puede contener un tensioactivo y el fármaco en grandes cantidades y tiene una excelente fluidez. La presente invención se basó en estos hallazgos.

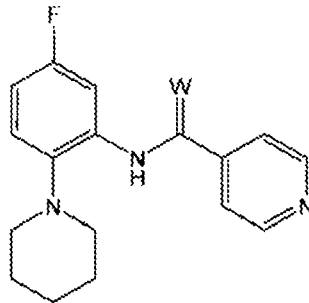
La presente invención incluye las siguientes invenciones.

[1] Un preparado farmacéutico en forma de gránulos con partículas nucleares y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares, en el que:

las partículas nucleares están compuestas por un fármaco, un primer componente de partícula nuclear, un segundo componente de partícula nuclear y un tensioactivo,

el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 1]



en la que W representa S u O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo,

el primer componente de partícula nuclear es al menos una celulosa cristalina con una forma seleccionada entre una forma de aguja y una forma sustancialmente columnar, y

el segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable que tiene una forma sustancialmente esférica,

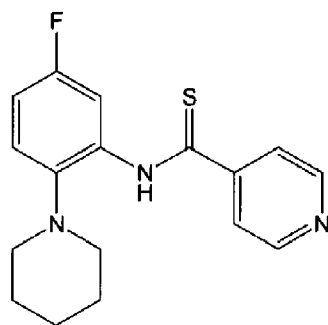
o las partículas nucleares tienen huecos entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear, en el que:

(i) una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es igual o superior a 1,8,

(ii) una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,7 .

[2] El preparado farmacéutico según [1], en el que el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula (I-a):

[Fórmula 2]



(I - a)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato del mismo.

[3] El preparado farmacéutico según [1] o [2], en el que una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es de 1,8 o superior.

5 [4] El preparado farmacéutico según [3], en el que la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es de 1,8 a 10,0.

[5] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [4], en el que una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,7.

10 [6] El preparado farmacéutico según [5], en el que la proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,5.

[7] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [6], en el que una proporción de un 50 % del tamaño de partícula (D50) del segundo componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen con respecto a un 50 % del tamaño de partícula (D50) del primer componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen es de 1:1,1 o inferior.

15 [8] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [7], en el que una diferencia en la proporción promedio de aspecto entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear es de 0,5 o superior.

[9] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [8], en el que el segundo componente de partícula nuclear se compone de al menos dos componentes diferentes.

20 [10] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [9], en el que una proporción de masa del primer componente de partícula nuclear y del segundo componente de partícula nuclear es de 1:1 a 1:10.

[11] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [10], en el que una proporción de masa de una masa total del primer componente de partícula nuclear y del segundo componente de partícula nuclear con respecto a una masa del tensioactivo es de 1:0,01 a 1:0,6.

25 [12] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [11], en el que una proporción de masa del tensioactivo y el fármaco es de 1:0,1 a 1:10.

[13] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [12], en el que una proporción de masa de la masa total del primer componente de partícula nuclear y del segundo componente de partícula nuclear y una masa de la capa de recubrimiento es de 1:0,05 a 1:0,3.

30 [14] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [13], en el que el segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en azúcares y compuestos inorgánicos.

35 [15] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [14], en el que el segundo componente de partícula nuclear es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en glucosa, fructosa, lactosa, hidrato de lactosa, sacarosa, azúcar blanco, azúcar comprimido, azúcar refinado en polvo, alginato de amonio, almidón, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz, manitol, sorbitol, fosfato, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, ácido sulfúrico cálcico, dextratos, dextrina, dextrosa, polimetacrilato, palmitoestearato de glicerina, isomaltosa, lactitol, caolín, lactitol, maltitol, maltodextrina, maltosa, trehalosa, xilitol, almidón gelatinizado, almidón gelatinizado modificado, almidón de tapioca y cloruro de sodio.

40 [16] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [15], en el que el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

[17] El preparado farmacéutico según [16], en el que el tensioactivo no iónico es polisorbato.

[18] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [17], en el que la capa de recubrimiento contiene un agente de recubrimiento hidrosoluble.

5 [19] El preparado farmacéutico según [18], en el que el agente de recubrimiento hidrosoluble es al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polialquilenglicol, un polisacárido y derivados de los mismos.

10 [20] El preparado farmacéutico según [18] o [19], en la que el agente de recubrimiento hidrosoluble es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de ácido metacrílico, un copolímero de vinilpiridina, un copolímero de alquilvinilpiridina, un derivado aminocelulósico, metacrilato de dietilaminoetilo, aminoacetato de dietilo-polivinilacetato, un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato, acetato de celulosa-N,N-di-n-butil hidroxilpropil éter, un copolímero de vinilpiridina y un ácido libre de la serie del ácido acrílico, un copolímero de una alquilvinilpiridina y un ácido libre de la serie del ácido acrílico, un copolímero de vinilpiridina, un ácido libre de la serie del ácido acrílico y un monómero vinílico, un copolímero de una alquilvinilpiridina, un ácido libre de la serie del ácido acrílico y un monómero vinílico, un copolímero de 2-metil-5-vinilpiridina-ácido metacrílico, poli-2-(vinilfenil)glicina, un copolímero de acrilato de morfina-N-β-etilo-ácido metacrílico, goma laca, ftalato acetato de celulosa, un copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, un copolímero de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, zeína, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de aminoalquilo.

20 [21] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [20], en el que el grado de aglomeración del preparado farmacéutico es igual o inferior al 70 %.

[22] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [21], en el que el grado de aglomeración del preparado farmacéutico es inferior al grado de aglomeración de las partículas nucleares.

25 [23] El preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [22], en el que el 50 % del tamaño de partícula (D50) del preparado farmacéutico basado en la distribución de volumen es de 100 a 400 μm.

[24] Un preparado que contiene el preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [23] y que tiene una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en un gránulo, un comprimido, una cápsula, un polvo y una píldora.

30 [25] Un procedimiento para producir un preparado farmacéutico en forma de gránulos que tienen partículas nucleares y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares, que incluye:

(a) mezclar un primer componente de partícula nuclear y un segundo componente de partícula nuclear para obtener una mezcla de partículas nucleares,

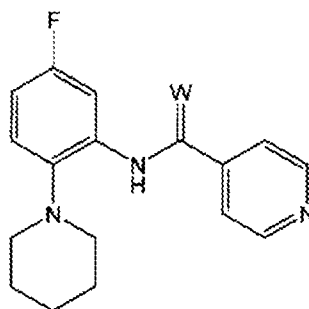
(b) disolver o suspender un fármaco en una mezcla de un tensioactivo y un disolvente para obtener una solución mixta,

35 (c) poner en contacto la mezcla de partículas nucleares obtenida en (a) con la mezcla obtenida en (b) para obtener partículas nucleares que contienen el primer componente de partícula nuclear, el segundo componente de partícula nuclear, el fármaco y el tensioactivo, y

(d) recubrir las partículas nucleares obtenidas en c) para obtener un preparado farmacéutico, en el que:

40 el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 3]



(I)

en la que W representa S u O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo,

el primer componente de partícula nuclear es al menos una celulosa cristalina con una forma seleccionada entre una forma de aguja y una forma sustancialmente columnar, y

5 el segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable que tiene una forma sustancialmente esférica,

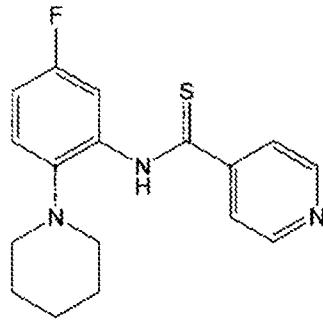
- o las partículas nucleares tienen huecos entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear, en el que:

10 (i) una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es igual o superior a 1,8,

(ii) una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,7 .

[26] El procedimiento de producción según [25], en el que el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula (I-a):

15 [Fórmula 4]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

[27] El procedimiento de producción según [25] o [26], en el que una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es de 1,8 o superior.

20 [28] El procedimiento de producción según [27], en el que la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es de 1,8 a 10,0.

[29] El procedimiento de producción según uno cualquiera de [25] a [28], en el que una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,7.

25 [30] El procedimiento de producción según [29], en el que la proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,5.

[31] El procedimiento de producción según uno cualquiera de [25] a [30], en el que una proporción del 50 % del tamaño de partícula (D50) del segundo componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen con respecto al 50 % del tamaño de partícula (D50) del primer componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen es de 1:1,1 o inferior.

30 [32] El procedimiento de producción según uno cualquiera de [25] a [31], en el que el segundo componente de partícula nuclear se compone de al menos dos componentes diferentes.

[33] El procedimiento de producción según uno cualquiera de [25] a [32], que incluye además (e) obtener un preparado granular añadiendo un aditivo farmacéuticamente aceptable al preparado farmacéutico obtenido en (d).

35 [34] El procedimiento de producción según uno cualquiera de [25] a [32], que incluye además (e') obtener un preparado en forma de cápsula rodeando el preparado farmacéutico obtenido en (d) con una película fabricada con gelatina o con un material derivado de plantas.

[35] Un procedimiento para producir comprimidos, que incluye formar comprimidos con el preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [23].

[36] Un procedimiento para producir cápsulas, que incluye encapsular el preparado farmacéutico según uno cualquiera de [1] a [23].

Según la presente invención, es posible proporcionar un preparado farmacéutico en forma de gránulos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco y que tienen una excelente fluidez suficiente para su producción práctica. Según la presente invención, es posible suprimir la aglomeración que reduce la fluidez de un preparado farmacéutico. Como resultado, se obtiene un preparado farmacéutico con una excelente fluidez. Por ello, un componente poco hidrosoluble puede mezclarse en gran cantidad en un preparado farmacéutico, tal como comprimidos (la formación de comprimidos se ve inhibida por la baja fluidez). Además, incluso si el preparado farmacéutico de la presente invención se almacena durante mucho tiempo, es posible suprimir la filtración del tensioactivo contenido en las partículas nucleares hacia la superficie del preparado farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A y B muestran micrografías electrónicas de un primer componente de partícula nuclear (celulosa cristalina en forma de aguja). La figura 1A muestra una micrografía electrónica de una celulosa cristalina en forma de aguja (CEOLUS KG-1000), la figura 1B muestra una micrografía electrónica de una celulosa cristalina en forma de aguja (CEOLUS UF-702).

La figura 2 muestra una micrografía electrónica de un segundo componente de partícula nuclear (partículas sustancialmente esféricas: hidrato de lactosa).

La figura 3 muestra una micrografía electrónica de un segundo componente de partícula nuclear (partículas sustancialmente esféricas: almidón de maíz).

Descripción detallada de la invención

A continuación, se describirá más específicamente la presente invención. Obsérvese que, en la memoria descriptiva, el intervalo numérico expresado por "a" significa el intervalo que incluye los valores numéricos anteriores y posteriores a "a" como valor mínimo y valor máximo, respectivamente. En la memoria descriptiva, la expresión "A o B" significa que se incluyen uno o ambos de A y B a menos que se especifique lo contrario y excepto en el caso de que se interprete de forma limitada por el contexto.

Preparado farmacéutico

El preparado farmacéutico de la presente invención es un preparado farmacéutico en forma de gránulos que tienen partículas nucleares y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares. Las partículas nucleares y la capa de recubrimiento se describirán individualmente a continuación.

Partículas nucleares

Las partículas nucleares están compuestas por un fármaco, un primer componente de partícula nuclear, un segundo componente de partícula nuclear y un tensioactivo. El primer componente de partícula nuclear es celulosa cristalina en forma de aguja y/o sustancialmente columnar (en lo sucesivo denominada simplemente "celulosa cristalina en forma de aguja"). El segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable que tiene una forma sustancialmente esférica.

Dado que las partículas nucleares contienen un primer componente de partícula nuclear y un segundo componente de partícula nuclear significativamente diferentes en forma, pueden formarse muchos huecos entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear. Como resultado, la superficie en la que se aloja internamente un componente líquido aumenta en las partículas nucleares. Por ello, las partículas nucleares pueden alojar una gran cantidad del componente líquido. Además, como las partículas nucleares pueden contener una gran cantidad de un tensioactivo que actúa de solubilizante como componente líquido, se puede disolver o suspender un fármaco poco hidrosoluble. Aunque sin querer ceñirse a ninguna teoría específica, se considera que un preparado farmacéutico que contenga una gran cantidad de un fármaco poco hidrosoluble en partículas nucleares puede producirse basándose en dicho mecanismo.

Primer componente de partícula nuclear

Según una realización de la presente invención, el primer componente de partícula nuclear que se va a utilizar en las partículas nucleares es celulosa cristalina en forma de aguja. La celulosa cristalina en forma de aguja que actúa como la primera partícula nuclear de la presente invención se deriva de celulosa cristalina que puede añadirse para preparar un preparado farmacéutico. La celulosa cristalina en forma de aguja es suficiente siempre que contenga un cristal en forma de aguja y/o sustancialmente columnar en una proporción suficiente para producir el efecto de la presente invención. El límite inferior de la proporción de celulosa cristalina en forma de aguja y/o sustancialmente columnar en el primer componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente del 60 %, más preferentemente del 70 %, y aún más preferentemente del 80 %. Su límite superior puede ser, por ejemplo, del 100 %, del 98 %, del 95 % y del 90 %. Aunque el intervalo de la proporción de la celulosa cristalina en forma de aguja

5 y/o sustancialmente columnar en el primer componente de partícula nuclear no presenta limitaciones concretas, el intervalo del número de partículas cristalinas es preferentemente del 60 al 100 %, más preferentemente del 70 al 100 %, y aún más preferentemente del 80 al 100 %. En la memoria descriptiva, la "celulosa cristalina en forma de aguja" se refiere a la celulosa cristalina que tiene una diferencia significativa entre las longitudes vertical y horizontal en una sección transversal longitudinal de una imagen microscópica de la celulosa cristalina (proyectada en un plano). La diferencia significativa entre las longitudes verticales y horizontales puede expresarse, por ejemplo, mediante una proporción de aspecto.

10 Más específicamente, la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas mientras se produzca el efecto de la presente invención, es mayor que la proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear. Su límite inferior es preferentemente 1,8, más preferentemente 2,2 y aún más preferentemente 2,5. El límite superior de la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas mientras se produzca el efecto de la presente invención, puede ser, por ejemplo, 10 u 8. El intervalo de la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente de 1,8 a 10, más preferentemente de 2,2 a 10, y aún más preferentemente de 2,5 a 10. En la memoria descriptiva, la "proporción de aspecto" de un componente de partícula nuclear se refiere a la proporción entre el eje mayor y el eje menor (diámetro mayor/diámetro menor) de una partícula de un componente de partícula nuclear en una imagen de partículas obtenida mediante análisis microscópico electrónico. La "proporción promedio de aspecto" del componente de partícula nuclear se refiere a un valor promedio de las proporciones de aspecto de las partículas del componente de partícula nuclear, obtenido seleccionando 10 o más partículas al azar, midiendo las proporciones de aspecto de las mismas, excluyendo los valores de proporción de aspecto del 10 % superior y del 10 % inferior y calculando una media de los valores restantes.

20 La cantidad del primer componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención, es preferentemente del 5 al 50 % en masa con respecto a la masa total del preparado farmacéutico.

Segundo componente de partícula nuclear

30 Según una realización de la presente invención, el segundo componente de partícula nuclear que se va a utilizar en las partículas nucleares es un aditivo farmacéuticamente aceptable que tiene una forma sustancialmente esférica. En la memoria descriptiva, la expresión "sustancialmente esférica" se refiere a una forma cercana a una esfera y que no presenta una diferencia significativa entre las longitudes vertical y horizontal en una imagen microscópica electrónica (proyectada sobre un plano). Una forma de aguja y una forma sustancialmente columnar no se incluyen en esta definición. En otras palabras, el segundo componente de partícula nuclear según una realización es un aditivo farmacéuticamente aceptable que no tiene forma de aguja ni de columna. En cuanto a la forma "sustancialmente esférica", la forma de una imagen observada por un microscopio electrónico puede no ser siempre una forma esférica completa y puede tener una forma esférica distorsionada, elipsoidal, poliédrica (incluido un cubo) y poliédrica redondeada, por ejemplo.

40 La proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es menor que la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear, preferentemente de 1,0 a 1,65, más preferentemente de 1,0 a 1,5, aún más preferentemente de 1,0 a 1,3, y aún más preferentemente de 1,0 a 1,2. La proporción de aspecto y la proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear son las mismas que las del primer componente de partícula nuclear, respectivamente.

En el preparado farmacéutico de la presente invención, la cantidad del segundo componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención, es preferentemente del 30 al 90 % en masa con respecto a la masa total del preparado farmacéutico.

45 El tamaño de partícula del segundo componente de partícula nuclear, aunque no presenta limitaciones concretas mientras se produzca el efecto de la presente invención, se controla de tal manera que el 50 % del tamaño de partícula (D50) del segundo componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen con respecto al 50 % del tamaño de partícula (D50) del primer componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen (D50 del primer componente de partícula nuclear: D50 del segundo componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen) se convierte preferentemente en 1:1,1 o menos, más preferentemente en 1:0,8 o menos, aún más preferentemente en 1:0,5 o menos, y aún más preferentemente en 1:0,1 o menos.

55 Como segundo componente de partícula nuclear, puede utilizarse un único tipo de componente por sí solo y pueden utilizarse dos o más tipos de componentes en combinación, y preferentemente pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de componentes diferentes en D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen). Por ejemplo, si el segundo componente de partícula nuclear se compone de dos tipos de componentes, los valores de D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) de los dos tipos de componentes preferentemente difieren. Obsérvese que, en la presente invención, si el componente de partícula nuclear contiene dos tipos o más de componentes, el 50 % del tamaño de partícula (D50) del componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen se calcula calculando las proporciones de masa de los componentes individuales en

relación con la masa total de los componentes que constituyen el componente de partícula nuclear, obteniéndose los productos multiplicando las proporciones de los componentes respectivos por el D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) de los componentes respectivos, y sumando los productos. Suponiendo que el componente de partícula nuclear contiene dos tipos de componentes, A y B que tienen a y b como masa, respectivamente, y D50_A y D50_B como D50 (el 50 % de los tamaños de partículas basados en la distribución de volumen), respectivamente, el D50 (el 50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) del componente de partícula nuclear puede calcularse de acuerdo con la siguiente ecuación:

[Expresión 1]

$$\text{D50 (50 \% del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) del componente de partícula nuclear} = \frac{a}{a+b} \times \text{D50}_A + \frac{b}{a+b} \times \text{D50}_B$$

10 El componente o componentes que constituyen el segundo componente de partícula nuclear, que no presentan limitaciones concretas siempre que sean componentes farmacéuticamente aceptables, incluyen, por ejemplo, azúcares (por ejemplo, azúcar, un hidrato de azúcar, un alcohol de azúcar) y compuestos inorgánicos.

15 Los ejemplos de azúcares incluyen, entre otros, monosacáridos, tales como la glucosa, disacáridos, tales como la lactosa y la sacarosa, y polisacáridos, tales como el almidón. Algunos ejemplos de almidón son el almidón de patata, el almidón de trigo, el almidón de maíz y el almidón de arroz. Como azúcar se utiliza preferentemente el almidón de maíz.

Los ejemplos del hidrato de azúcar incluyen, entre otros, cualquier hidrato de los azúcares antes mencionados. Preferentemente, se utiliza un hidrato de lactosa.

20 Algunos ejemplos del alcohol de azúcar incluyen, entre otros, alcoholes de azúcar de cualquier azúcar. Preferentemente, se utiliza manitol o sorbitol.

Algunos ejemplos de compuestos inorgánicos incluyen, entre otros, fosfatos, tales como fosfato de calcio anhidro.

25 El primer componente de partícula nuclear tiene una proporción promedio de aspecto mayor que el segundo componente de partícula nuclear. La diferencia en la proporción promedio de aspecto entre el primer y el segundo componentes de partículas nucleares es preferentemente grande. Más concretamente, la diferencia en la proporción promedio de aspecto entre el primer y el segundo componente de partícula nuclear (la proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear y la proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear) es preferentemente de 0,5 o más, más preferentemente de 0,6 o más, y aún más preferentemente de 0,7 o más.

30 La diferencia (densidad aparente compactada-densidad aparente vertida) entre la densidad aparente compactada y la densidad aparente vertida de una mezcla (mezcla de partículas nucleares) que contiene el primer y el segundo componentes de partículas nucleares, no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención. El límite inferior de la misma es preferentemente 0,15, más preferentemente 0,16 y aún más preferentemente 0,17, mientras que el límite superior es preferentemente 0,25, más preferentemente 0,24 y aún más preferentemente 0,23. El intervalo de la diferencia es preferentemente de 0,15 a 0,25, más preferentemente de 0,16 a 0,24, y aún más preferentemente de 0,17 a 0,23. Obsérvese que, en la presente invención, la densidad aparente compactada y la densidad aparente vertida pueden medirse, por ejemplo, mediante un comprobador de las características de polvos disponible en el mercado (comprobador de polvos (marca registrada) PT-R, fabricado por HOSOKAWA MICRONE CORPORATION). El procedimiento de medición con el medidor de polvos se describe específicamente en la 17ª farmacopea japonesa revisada. Más concretamente, se suministra uniformemente una mezcla de partículas nucleares, desde arriba a través de un tamiz, a un recipiente cilíndrico que tiene las mismas dimensiones que el recipiente de medición, que se definen en el procedimiento 3 (procedimiento de medición de la densidad aparente y de la densidad compactada) descrito en la 17ª farmacopea japonesa revisada. El exceso de mezcla de partículas nucleares se retira de la parte superior del recipiente y, a continuación, se pesa la mezcla. De este modo, se mide la densidad aparente (densidad aparente vertida) de la mezcla envasada *grosso modo*. A continuación, se coloca un cilindro auxiliar en el recipiente y se añade la mezcla de partículas nucleares hasta el nivel del borde superior del cilindro auxiliar y se golpea 180 veces. Una vez finalizado el golpeteo, se retira el cilindro auxiliar. El exceso de mezcla de partículas se retira de la parte superior del recipiente y la mezcla se pesa. De este modo, se mide la densidad aparente (densidad aparente compactada) de la mezcla densamente compactada por golpeteo.

50 Los tamaños de partícula (diámetros) de las partículas que constituyen el primer y segundo componente de partícula nuclear no presentan limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención. El D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) del primer componente de partícula nuclear es preferentemente de 50 a 200 µm, más preferentemente de 60 a 150 µm, y aún más preferentemente de 70 a 100 µm. El D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) del segundo componente de partícula nuclear es preferentemente de 1 a 300 µm, más preferentemente de 5 a 200 µm, y aún más preferentemente de 10 a 150 µm. En la presente invención, tanto el diámetro de las partículas que constituyen un componente de partícula

5 nuclear como el 50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen pueden medirse utilizando, por ejemplo, un medidor de distribución de tamaño de partícula disponible en el mercado (por ejemplo, Mastersizer 3000, fabricado por Spectris) de acuerdo con la difracción láser (procedimiento de medición: sistema seco, intensidad de dispersión: 1 % o más, modelo de dispersión de la luz: teoría de dispersión de Mie). Obsérvese que el D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) se refiere al tamaño de partícula correspondiente al 50 % en volumen en la curva de distribución de volumen acumulado (volumen total: 100 %) que muestra la distribución del tamaño de partícula basada en el volumen, obtenida por medición según la difracción láser.

10 La masa total del primer y segundo componentes de partículas nucleares, aunque no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención, es, por ejemplo, del 20 al 90 % en peso en relación con la masa total del preparado farmacéutico.

La proporción de masa del primer componente de partícula nuclear y del segundo componente de partícula nuclear (masa del primer componente de partícula nuclear:masa del segundo componente de partícula nuclear), aunque no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención, es, por ejemplo, de 1:1 a 1:10.

15 Tensioactivo

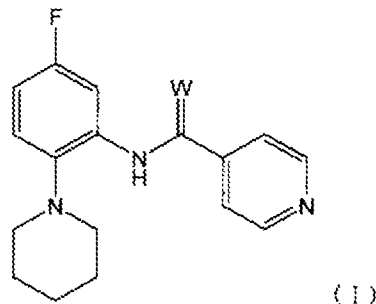
El preparado farmacéutico de la presente invención contiene un tensioactivo que puede disolver o suspender un fármaco en partículas nucleares. El tensioactivo no presenta limitaciones concretas, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, puede utilizarse un tensioactivo catiónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo anfótero y un tensioactivo no iónico. Algunos ejemplos de tensioactivos catiónicos son una sal de amina primaria, una sal de alquiltrimetilamonio, una sal de alquilpiridinio y una alquilpolioxietilenamina. Entre los ejemplos de tensioactivos aniónicos se incluyen una sal de ácido graso, una sal de colofonia, un sulfato de polioxietilentalquilo, un sulfonato de α -olefina, un sulfonato de alquilnaftaleno, un sulfonato de lignina y un fosfato de alquilo. Algunos ejemplos de tensioactivos anfóteros son un propionato de N-alquil β -amino, una N-alquilsulfobetaina, una N-alquilhidroxisulfobetaina y lecitina. Entre los ejemplos de tensioactivos no iónicos se incluyen un alquil polioxietilén éter, un éster de ácido graso de polioxietileno, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de sacarosa, un éster de ácido graso de poliglicerina y un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán. De ellos, el tensioactivo es preferentemente un tensioactivo no iónico, más preferentemente, un polisorbato, y aún más preferentemente, polisorbato 80. Estos tensioactivos pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más. El tensioactivo puede disolverse, por ejemplo, en agua o en un alcohol, y utilizarse.

30 La cantidad de tensioactivo no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención. El límite inferior de la proporción de masa del tensioactivo con respecto a la cantidad total de los componentes de partículas nucleares (la masa total de los componentes de partículas nucleares:la masa de tensioactivo) es preferentemente 1:0,001, y más preferentemente 1:0,01. El límite superior del mismo, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente 1:0,6, más preferentemente 1:0,4, y aún más preferentemente 1:0,3. El intervalo de la proporción de masa del tensioactivo con respecto a la cantidad total de componentes de partículas nucleares, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente de 1:0,001 a 1:0,6, más preferentemente de 1:0,01 a 1:0,4, y aún más preferentemente de 1:0,01 a 1:0,3.

Fármaco

40 El preparado farmacéutico de la presente invención contiene, en el núcleo, un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula general (I):

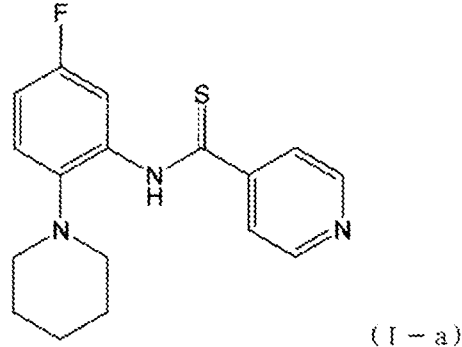
[Fórmula 5]



45 en la que W representa S u O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo. El fármaco está preferentemente presente en estado disuelto o suspendido en un tensioactivo (en lo sucesivo, denominado a veces "solución mixta"), tal como se ha mencionado anteriormente. Obsérvese que, en la memoria descriptiva, el caso en que una parte de un fármaco se disuelve y otra parte del fármaco se suspende también se incluye en el sentido de "disolvente o suspensión".

Como fármaco representado por la fórmula general (I), específicamente, puede mencionarse la N-[5-fluoro-2-(1-piperidinil)fenil]isonicotintioamida (FIT-039) representada por la siguiente fórmula (I-a):

[Fórmula 6]



- 5 El preparado farmacéutico de la presente invención puede contener otro fármaco además del fármaco antes mencionado. Algunos ejemplos de otro fármaco pueden ser un agente antivírico, un agente antiinflamatorio y un potenciador de la inmunidad.

10 En el preparado farmacéutico de la presente invención, la cantidad del fármaco no presenta limitaciones concretas siempre que el preparado farmacéutico de la presente invención produzca un efecto deseado. El límite inferior de la proporción de masa del fármaco con respecto a la cantidad total de los componentes de partículas nucleares (la masa de un fármaco:la masa total de los componentes de partículas nucleares) es preferentemente 0,01:1, más preferentemente 0,02:1, y aún más preferentemente 0,03:1. El límite superior del mismo, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente 0,5:1, y más preferentemente 0,2:1. El intervalo de proporción de masa del fármaco con respecto a la cantidad total de los componentes de las partículas nucleares, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente de 0,01:1 a 0,5:1, más preferentemente de 0,02:1 a 0,5:1, y aún más preferentemente de 0,03:1 a 0,2:1.

20 En el preparado farmacéutico de la presente invención, la cantidad de un fármaco no presenta limitaciones concretas siempre que el preparado farmacéutico de la presente invención produzca un efecto deseado. El límite inferior de una proporción de masa del fármaco a un tensioactivo (la masa de un fármaco:la masa de un tensioactivo) es preferentemente 0,05:1, más preferentemente 0,1:1, y aún más preferentemente 0,5:1. El límite superior del mismo, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente 5:1, y más preferentemente 3:1. El intervalo de la proporción de masa entre un fármaco y un tensioactivo, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente de 0,05:1 a 5:1, más preferentemente de 0,1:1 a 5:1, y aún más preferentemente de 0,5:1 a 3:1.

25 En el preparado farmacéutico de la presente invención, el grado de aglomeración de las partículas nucleares, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente del 90 % o menos, más preferentemente del 70 % o menos, y aún más preferentemente del 50 % o menos.

30 El grado de aglomeración puede medirse utilizando un comprobador de las características de polvos disponible en el mercado. Entre los ejemplos de comprobadores de las características de polvos se incluye el comprobador de polvos (marca registrada) PT-R (fabricado por HOSOKAWA MICRONE CORPORATION). Las condiciones de medición son, por ejemplo, las siguientes.

Abertura de malla: (etapa superior) 710 μ m, (etapa intermedia) 355 μ m, (etapa inferior) 250 μ m

Volumen de muestreo: 2 g o 3 g

Tiempo de agitación: 119 segundos

En las condiciones anteriores, se miden los valores de los términos individuales con las siguientes ecuaciones:

35 $X = [\text{masa de polvo remanente en la fase superior}] / \text{la masa de polvo cargada} \times 100$

$Y = [\text{masa de polvo remanente en la fase intermedia}] / \text{la masa de polvo cargada} \times 100 \times 0,6$

$Z = [\text{masa de polvo remanente en la fase inferior}] / \text{la masa de polvo cargada} \times 100 \times 0,2$

El valor total de "X", "Y" y "Z" se utiliza como grado de aglomeración (%).

Capa de recubrimiento

La capa de recubrimiento recubre las partículas nucleares para suprimir con éxito la filtración de un tensioactivo y un fármaco contenidos en las partículas nucleares hacia la superficie de un preparado farmacéutico. Al suprimirse la filtración de un tensioactivo mediante una capa de recubrimiento, puede suprimirse la aglomeración y la disminución de la fluidez de un preparado farmacéutico.

- 5 El componente o componentes que constituyen la capa de recubrimiento no presentan limitaciones concretas; por ejemplo, puede mencionarse un agente de recubrimiento hidrosoluble. Los agentes de recubrimiento hidrosolubles pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

Según una realización, el agente de recubrimiento hidrosoluble contiene preferentemente al menos un componente seleccionado entre un polialquilenglicol y un polisacárido o un derivado del mismo.

- 10 El polisacárido o un derivado del mismo es preferentemente un derivado de la celulosa tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Los derivados de la celulosa pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

Entre los ejemplos de polialquilenglicol se incluye el polietilenglicol.

- 15 Según otra realización preferible, algunos ejemplos del agente de recubrimiento que se va a utilizar en la capa de recubrimiento incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de ácido metacrílico, un copolímero de vinilpiridina, un copolímero de alquilvinilpiridina, un derivado aminocelulósico, un metacrilato de dietilaminoetilo, un polivinilacetato-dietilaminoacetato, un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato, un acetato de celulosa-N,N-di-n-butil hidroxilpropil éter, un copolímero de vinilpiridina y un ácido libre de la serie del ácido acrílico, un copolímero de una alquilvinilpiridina y un ácido libre de la serie del ácido acrílico, un copolímero de vinilpiridina, un ácido libre de la serie del ácido acrílico y un monómero vinílico, un copolímero de una alquilvinilpiridina, un ácido libre de la serie del ácido acrílico y un monómero vinílico, copolímero de 2-metil-5-vinilpiridina-ácido metacrílico, poli-2-(vinilfenil)glicina, un copolímero de acrilato de morfolin-N-β-etilo-ácido metacrílico, goma laca, ftalato acetato de celulosa, un copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, un copolímero de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, zeína, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de aminoalquilo. Pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

- 20 Según una realización, el agente de recubrimiento puede utilizarse en combinación con un plastificante. Algunos ejemplos del plastificante incluyen citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, aceite de ricino, monoglicérido diacetilado, sebacato de dibutilo, sorbitol, dextrina, ftalato de dietilo, glicerina, polialquilenglicol, éter monoetílico de polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, agua purificada, sorbitol, una solución de sorbitán, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo y clorobutanol. De estos plastificantes, se utiliza preferentemente un polialquilenglicol, y más preferentemente polietilenglicol (macrogol). Estos plastificantes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

- 30 El componente que constituye la capa de recubrimiento puede utilizarse directamente o, si es necesario, disolverse, por ejemplo, en agua o un alcohol, y utilizarse.

- 35 En el preparado farmacéutico de la presente invención, la cantidad de la capa de recubrimiento no presenta limitaciones concretas siempre que el preparado farmacéutico de la presente invención produzca un efecto deseado. El límite inferior de la proporción de la masa de la capa de recubrimiento con respecto a la masa total de partículas nucleares (masa de la capa de recubrimiento:masa total de partículas nucleares) es preferentemente 0,001:1, y más preferentemente 0,002:1. El límite superior del mismo, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente 0,1:1, más preferentemente 0,05:1, y aún más preferentemente 0,02:1. El intervalo de la proporción de la masa de la capa de recubrimiento con respecto a la masa total de las partículas nucleares, aunque no presenta limitaciones concretas, es preferentemente de 0,001:1 a 0,1:1, más preferentemente de 0,002:1 a 0,05:1, y aún más preferentemente de 0,002:1 a 0,02:1.

Otros componentes

- 45 El preparado farmacéutico de la presente invención puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables, que son diferentes de los componentes que constituyen las partículas nucleares y la capa de recubrimiento, siempre que no se impida el efecto de la presente invención. Algunos ejemplos de aditivos son un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un fluidificante, un edulcorante, una fragancia y un colorante. Estos aditivos pueden tener dos funciones por agente y pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

- 50 Dado que el preparado farmacéutico de la presente invención tiene una capa de recubrimiento que cubre las partículas nucleares, se suprime la filtración de un tensioactivo y de un fármaco contenido en las partículas nucleares desde el preparado farmacéutico. Como resultado, se puede suprimir la aglomeración del preparado farmacéutico.

- 55 El grado de aglomeración del preparado farmacéutico es preferentemente igual o inferior al 70 %, más preferentemente igual o inferior al 60 %, y aún más preferentemente igual o inferior al 50 %. La medición del grado de aglomeración del preparado farmacéutico puede llevarse a cabo del mismo modo que en la medición del grado de aglomeración de las partículas nucleares antes mencionada.

Es preferible que el grado de aglomeración del preparado farmacéutico sea mejor (menor) que el de las partículas nucleares.

5 El tamaño de las partículas del preparado farmacéutico no presenta limitaciones concretas. El D50 (50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen) es de 100 a 400 μm , y más preferentemente de 120 a 250 μm . La medición del 50 % del tamaño de partícula (D50) de un preparado farmacéutico basado en la distribución de volumen se lleva a cabo de la misma manera que en la medición antes mencionada de un componente de partícula nuclear.

10 El preparado farmacéutico de la presente invención puede utilizarse directamente o puede procesarse en diversas formas farmacéuticas. La forma farmacéutica del preparado farmacéutico no presenta limitaciones concretas siempre que se produzca el efecto de la presente invención. Algunos ejemplos de formas farmacéuticas son gránulos, tabletas, píldoras, cápsulas y polvos. De ellos, se prefieren los gránulos, los comprimidos y las cápsulas. En cuanto a las cápsulas, se mencionan las cápsulas duras.

Procedimiento de producción de preparados farmacéuticos

15 Un procedimiento para producir el preparado farmacéutico de la presente invención no presenta limitaciones concretas y puede utilizarse un procedimiento conocido en el campo técnico. Las condiciones de producción del preparado farmacéutico pueden controlarse adecuadamente en función de los tipos de componentes de las partículas nucleares, el tensioactivo, el fármaco y los componentes de la capa de recubrimiento. Como fármaco, se utiliza un fármaco representado por la fórmula general anterior (I). Más específicamente, el preparado farmacéutico de la presente invención puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. En primer lugar, un primer componente de partícula nuclear, es decir, celulosa cristalina en forma de aguja y/o sustancialmente columnar, y un segundo componente de partícula nuclear, es decir, al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable con una forma sustancialmente esférica, se mezclan mediante el uso de un granulador de lecho fluidizado (por ejemplo, FD-MP-01D, fabricado por Powrex Corp.) para obtener una mezcla de partículas nucleares (partículas primarias). Por separado, se añade un fármaco a un tensioactivo y se agita con un mezclador (NZ-1200, fabricado por TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) para obtener una solución mixta (solución de fármaco) en la que el fármaco está disuelto o suspendido. A 20 continuación, la mezcla obtenida y la solución mixta se ponen en contacto mediante el uso de un granulador de lecho fluidizado para adherir la solución mixta a las partículas nucleares (en la mezcla) y obtener partículas nucleares. El contacto entre la mezcla y la solución mixta se lleva a cabo mediante un procedimiento, por ejemplo, pulverizando la solución mixta sobre la mezcla, o sumergiendo la mezcla en la solución mixta. Posteriormente, un componente de partícula nuclear se seca según sea necesario y, a continuación, las partículas nucleares se recubren con un componente (componente de la capa de recubrimiento) que constituye una capa de recubrimiento. El recubrimiento de las partículas nucleares se forma mediante un procedimiento, por ejemplo, pulverizando el componente de la capa de recubrimiento sobre las partículas nucleares, o sumergiendo las partículas nucleares en el componente de la capa de recubrimiento (una solución del mismo). A continuación, las partículas compuestas por partículas nucleares y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares se secan para obtener un preparado farmacéutico.

35 El procedimiento para comprimir el preparado farmacéutico no presenta limitaciones concretas y puede utilizarse un procedimiento conocido en el campo técnico. Las condiciones de formación de comprimidos no presentan limitaciones concretas y pueden controlarse adecuadamente en función, por ejemplo, de los tipos de componentes de las partículas nucleares, el tensioactivo, el fármaco y los componentes de la capa de recubrimiento. Como procedimiento de formación de comprimidos del preparado farmacéutico, por ejemplo, se puede usar un procedimiento de formación de comprimidos del preparado farmacéutico mediante una prensa de comprimidos, tal como una prensa de comprimidos giratoria o una prensa de comprimidos de disparo único. De ellos, se prefiere el procedimiento de comprimir el preparado farmacéutico mediante una prensa de comprimidos giratoria. Como prensa de comprimidos giratoria se menciona, por ejemplo, VIRGO 0512SS2AY fabricada por KIKUSUI. Si los comprimidos contienen uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables distintos del preparado farmacéutico de la presente invención, el preparado farmacéutico de la presente invención y el aditivo o aditivos farmacéuticamente aceptables se mezclan en primer lugar y, a continuación, se forman en comprimidos. El procedimiento para mezclar el preparado farmacéutico y los aditivos no presenta limitaciones concretas y puede utilizarse un procedimiento conocido en el campo técnico. Como procedimiento para mezclar el preparado farmacéutico y los aditivos, se menciona, por ejemplo, un procedimiento de utilización de un mezclador tal como, por ejemplo, un mezclador en forma de V. Más concretamente, se puede utilizar el mezclador en forma de V (TCV-20) fabricado por TOKUJU CORPORATION para llevar a cabo la mezcla.

50 Un procedimiento para encapsular el preparado farmacéutico no presenta limitaciones concretas y puede utilizarse un procedimiento conocido en el campo técnico. Más concretamente, el preparado farmacéutico se encapsula introduciéndolo en una cápsula formada a partir de una película, por ejemplo, de gelatina o de un material derivado de plantas. Un procedimiento para introducir el preparado en la cápsula formada a partir de una película no presenta limitaciones concretas y puede emplearse un procedimiento conocido en el campo técnico, tal como la introducción de polvos con tornillo transportador, la introducción de polvos con un sistema de prensa y troquel, y la introducción de polvos con vibración. Por ejemplo, en la introducción de polvos con tornillo transportador, el preparado farmacéutico en polvo o granulado se suministra o se deja caer desde una tolva hacia recipientes con forma de tapón, cada uno de los cuales tiene un extremo abierto y suele estar formado por una película de gelatina, y se introduce directamente en cuerpos de cápsula en una cantidad predeterminada mediante el uso de una pala agitadora y la presión de rotación

de un tornillo transportador y, a continuación, los recipientes con forma de tapón se juntan coaxialmente para producir cápsulas.

Ejemplos

5 A continuación, la presente invención se describirá más específicamente basándose en los siguientes ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. Obsérvese que, en los ejemplos, el "tamaño promedio de partícula (D50)" significa "el 50 % del tamaño de partícula basado en la distribución de volumen", a menos que se especifique lo contrario.

Procedimiento de preparación de partículas nucleares

10 Se prepararon un hidrato de lactosa (SuperTab (marca registrada), tamaño promedio de partícula (D50): 120 µm, fabricado por DFE Pharma) y almidón de maíz (definido por la farmacopea japonesa, tamaño promedio de partícula (D50): 15 µm, fabricadas por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) en forma de partículas sustancialmente esféricas; y se prepararon una celulosa cristalina (CEOLUS UF-702, tamaño promedio de partícula (D50): 140 µm, fabricada por Asahi Kasei Corporation) y otra celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, tamaño promedio de partícula (D50): 80 µm, fabricada por Asahi Kasei Corporation) en forma de una celulosa cristalina en forma de aguja y/o sustancialmente columnar. La medición de las imágenes se realizó con un microscopio electrónico (VE-7800, fabricado por KEYENCE). Las figuras 1A y B muestran micrografías electrónicas de la celulosa cristalina en forma de aguja y/o sustancialmente columnar, CEOLUS KG-1000 y CEOLUS UF-702, respectivamente. La figura 2 muestra una micrografía electrónica de un hidrato de lactosa (partículas sustancialmente esféricas). La figura 3 muestra una micrografía electrónica de almidón de maíz (partículas sustancialmente esféricas).

20 De acuerdo con las prescripciones mostradas en la tabla 1, un hidrato de lactosa (SuperTab (marca registrada), proporción promedio de aspecto 1,39, tamaño promedio de partícula (D50): 120 µm, fabricado por DFE Pharma) y almidón de maíz (definido por la farmacopea japonesa, proporción promedio de aspecto: 1,23, tamaño promedio de partícula (D50): 15 µm, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) en forma de partículas sustancialmente esféricas; celulosa cristalina (CEOLUS UF-702, proporción promedio de aspecto: 2,63, tamaño promedio de partícula (D50): 140 µm, fabricada por Asahi Kasei Corporation) y (CEOLUS KG-1000, proporción promedio de aspecto: 4,20, tamaño promedio de partícula (D50): 80 µm, fabricada por Asahi Kasei Corporation) en forma de celulosa cristalina en forma de aguja, se tamizaron por separado a través de un tamiz de 355 µm, se introdujeron en una bolsa de polietileno y se premezclaron. Obsérvese que la proporción promedio de aspecto de cada componente de partícula nuclear se midió obteniendo imágenes de las partículas mediante un microscopio electrónico (VE-7800, fabricado por KEYENCE) y analizando las imágenes; más concretamente, seleccionando 10 partículas de las imágenes, midiendo las proporciones de aspecto de las 10 partículas, eliminando los valores de la proporción de aspecto del 10 % superior y del 10 % inferior y promediando los valores de la proporción de aspecto restantes. En la tabla 1, la unidad de los valores numéricos es el gramo (g), salvo que se especifique lo contrario.

Tabla 1

Ejemplo de ensayo		Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	
Partícula nuclear	Primer componente de partícula nuclear	Celulosa cristalina (CEOLUS UF-702)	-	125	62,5	125
	Segundo componente de partícula nuclear	Almidón de maíz	125	125	62,5	125
		Hidrato de lactosa (Super Tab)	125	-	417,5	187,5
	Tensoactivo	Polisorbato 80	75	75	25	150
	Disolvente	Etanol	300	300	200	300
	Fármaco	FIT-039CT	31,25	31,25	62,5	125
Capa de recubrimiento	Agente de recubrimiento	Hipromelosa 2910 (TC-5E)	16	16	1,24	32
		Macrogol 6000SP	1,6	1,6	0,124	3,2

ES 2 977 747 T3

Ejemplo de ensayo		Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Disolvente	Agua purificada	232,4	232,4	308,6	284,8
Preparado farmacéutico (gránulos recubiertos)		373,85	373,85	631,364	747,7
Primer componente de partícula nuclear D50:segundo componente de partícula nuclear D50		-	1:0,1	1:0,8	1:0,6

A continuación, las mezclas de los ejemplos y del ejemplo comparativo se cargaron en un granulador de lecho fluidizado (FD-MP-01D, fabricado por Powrex Corp.) y se mezcló una mezcla de partículas nucleares (partículas primarias) (etapa de precalentamiento) en las condiciones indicadas en la tabla 2.

5

Tabla 2

Etapa de precalentamiento

Temperatura del suministro de aire (°C)	Velocidad de flujo del aire (m ³ /minuto)	Tiempo de mezclado (minutos)
60	0,3 o más	10

Etapa de granulación

Velocidad de rotación del agitador		
Velocidad que evita la sedimentación		
Temperatura del suministro de aire (°C)	Velocidad de flujo del aire (m ³ /minuto)	Tiempo de precalentamiento
60	0,3	Tiempo hasta alcanzar 60 °C
Grado de apertura del amortiguador (°)	Presión de pulverizado (MPa)	Caudal del pulverizado (l/minuto)
10	0,1	40
Caudal de la bomba (ml/minuto)	Tiempo de retirada del sobrante (segundos)	Tiempo del intervalo (segundos)
7	0,3	40
Cantidad de pulverizado (g/minuto)	Temperatura del producto (°C)	Referencia
7	Aproximadamente 30	Confirmación de los daños por presión en el filtro y el producto

10 Medición de la densidad aparente de la mezcla de partículas nucleares

Se midieron la densidad aparente compactada y la densidad aparente vertida de cada una de las mezclas de partículas nucleares (partículas primarias), que se obtuvieron de acuerdo con las prescripciones del ejemplo comparativo 1 y de los ejemplos 1 y 2. Más concretamente, las densidades aparentes se midieron con el comprobador de polvos (marca registrada) PT-R (fabricado por HOSOKAWA MICRONE CORPORATION) de acuerdo con el procedimiento 3 (descrito en la 17ª farmacopea japonesa revisada, como la medición de la densidad aparente y la densidad compactada). La mezcla de partículas nucleares se suministró uniformemente desde arriba a través de un tamiz a un recipiente cilíndrico que tenía las mismas dimensiones que el recipiente de medición definido por el procedimiento 3. Se retiró el exceso de mezcla de partículas nucleares de la parte superior del recipiente y se pesó la mezcla. De este modo, se midió la densidad aparente (densidad aparente vertida) de la mezcla suelta. A continuación, se colocó un cilindro auxiliar en el recipiente y, después, se añadió la mezcla de partículas nucleares hasta el nivel del borde superior del cilindro auxiliar y se golpeó 180 veces. Una vez finalizado el golpeo, se retiró el cilindro auxiliar. Se retiró el exceso de mezcla de

15

20

5 partículas nucleares de la parte superior del recipiente y se pesó la mezcla. De este modo, se midió la densidad aparente (densidad aparente compactada) de la mezcla densamente compactada por golpeteo. A continuación, se calculó la diferencia entre la densidad aparente compactada y la densidad aparente vertida de cada una de las mezclas de partículas nucleares (densidad aparente compactada-densidad aparente vertida). Los resultados se muestran en la tabla 3. Además, se midieron la densidad aparente compactada y la densidad aparente vertida de la mezcla de partículas nucleares (partículas primarias), obtenida de acuerdo con la prescripción del ejemplo 3, de la misma manera que se ha mencionado anteriormente. La diferencia (densidad aparente compactada-densidad aparente vertida) entre la densidad aparente compactada y la densidad aparente vertida de la mezcla de partículas nucleares del ejemplo 3 fue de 0,221.

10 Tabla 3

Caso de ensayo	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Grado de aglomeración antes del recubrimiento (%)	24,1	42,3	84,6
Grado de aglomeración tras el recubrimiento (%)	-	17,5	16,3
Densidad aparente compactada-densidad aparente vertida de la mezcla de partículas nucleares (g/cc)	0,295	0,218	0,221
Se produjeron o no partículas granulares	x	o	o
Se produjeron o no comprimidos	x	o	o

15 De acuerdo con cada una de las prescripciones mostradas en la tabla 1, se añadió un tensioactivo en un vaso de precipitados de 500 ml y se mezcló/agitó con un mezclador (NZ-1200, fabricado por TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) a una velocidad de 400 a 900 rpm. Después de agitar la mezcla hasta obtener un estado homogéneo, se añadió el fármaco y se siguió agitando/mezclando para obtener una solución de fármaco.

A continuación, se pulverizó la solución de fármaco sobre cada una de las mezclas de partículas nucleares (partículas primarias) obtenidas en la etapa anterior mediante el uso de un granulador de lecho fluidizado (FD-MP-01D, fabricado por Powrex Corp.) para obtener partículas nucleares, es decir, partículas primarias adheridas a la solución de fármaco (etapa de granulación). Las condiciones del granulador de lecho fluidizado se fijaron como se indica en la tabla 2.

20 Medición del grado de aglomeración de las partículas nucleares

Los grados de aglomeración de las partículas nucleares de los preparados farmacéuticos obtenidos en los ejemplos 1 y 2, y el ejemplo comparativo se evaluaron mediante el uso de un dispositivo de evaluación de las características de polvos (comprobador de polvos (marca registrada) PT-R, fabricado por HOSOKAWA MICRONE CORPORATION). Las condiciones del comprobador de las características de polvos se establecieron como se indica a continuación.

25 Abertura de malla: (etapa superior) 710 µm, (etapa intermedia) 355 µm, (etapa inferior) 250 µm

Volumen de muestreo: 2 g o 3 g

Tiempo de agitación: 119 segundos

Los términos de las ecuaciones siguientes se midieron en las condiciones anteriores:

$$X = [\text{masa de polvo remanente en la fase superior}] / \text{la masa de polvo cargada} \times 100$$

30
$$Y = [\text{masa de polvo remanente en la fase intermedia}] / \text{la masa de polvo cargada} \times 100 \times 0,6$$

$$Z = [\text{masa de polvo remanente en la fase inferior}] / \text{la masa de polvo cargada} \times 100 \times 0,2$$

El valor total de "X", "Y" y "Z" se utilizó como grado de aglomeración (%). Los resultados se muestran en la tabla 3.

35 Los componentes de la capa de recubrimiento según cada una de las prescripciones mostradas en la tabla 1 se introdujeron en un recipiente de acero inoxidable y se agitaron/mezclaron mediante un mezclador (NZ-1200, fabricado por TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) a una velocidad de 400 a 900 rpm para obtener soluciones de la capa de recubrimiento.

5 A continuación, las soluciones de la capa de recubrimiento se pulverizaron sobre las partículas nucleares correspondientes obtenidas anteriormente mediante el uso de un granulador de lecho fluidizado (FD-MP-01D, fabricado por Powrex Corp.) y se secaron a 60 °C durante 15 minutos para obtener preparados farmacéuticos con partículas nucleares recubiertas con la solución de la capa de recubrimiento. Las condiciones del granulador de lecho fluidizado se fijaron como se indica en la tabla 4.

Tabla 4

Etapa de recubrimiento

Velocidad de rotación del agitador		
Velocidad que evita la sedimentación		
Temperatura del suministro de aire (°C)	Velocidad de flujo del aire (m ³ /minuto)	Tiempo de precalentamiento
80	0,3	-
Grado de apertura del amortiguador (°)	Presión de pulverizado (MPa)	Caudal del pulverizado (l/minuto)
10	0,1	40
Caudal de la bomba (ml/minuto)	Tiempo de retirada del sobrante (segundos)	Tiempo del intervalo (segundos)
4	0,3	4
Cantidad de pulverizado (g/minuto)	Temperatura del producto (°C)	Referencia
4	Aproximadamente 30	Confirmación de los daños por presión en el filtro y el producto

10 Los grados de aglomeración de los preparados farmacéuticos obtenidos en los ejemplos 1 y 2, y en el ejemplo comparativo 1 se midieron de la misma manera que en la medición antes mencionada para partículas nucleares. Los resultados se muestran en la tabla 3.

15 Como se desprende de los resultados de la tabla 3, dado que el preparado farmacéutico según la prescripción del ejemplo comparativo 1 (utilizando un segundo componente de partícula nuclear por sí solo como componente de partícula nuclear) se aglomeró significativamente, no se midió el grado de aglomeración del preparado farmacéutico (grado de aglomeración después del recubrimiento). Además, el preparado farmacéutico según la prescripción del ejemplo comparativo 1 no produjo una forma granular ni comprimidos. Por el contrario, los preparados farmacéuticos según las prescripciones de los ejemplos 1 y 2 (que utilizan un primer componente de partícula nuclear (celulosa cristalina) y un segundo componente de partícula nuclear en combinación para un componente de partícula nuclear) presentaban una fluidez satisfactoria, ya que se suprimió aglomeración del preparado. Además, los preparados farmacéuticos según las prescripciones de los ejemplos 1 y 2 se produjeron en gránulos y se formaron con éxito en comprimidos mediante la formación de comprimidos. Del mismo modo, se obtuvieron con éxito gránulos y comprimidos del preparado farmacéutico según la prescripción del ejemplo 3. Además, se confirmó que en los preparados farmacéuticos según los ejemplos 1 a 3 producidos de acuerdo con una prescripción en la que se cambió la proporción de mezcla del primer y segundo componentes de partículas nucleares (primer componente de partícula nuclear D50:segundo componente de partícula nuclear D50 a 1:1,1) se suprimió la aglomeración y tuvieron una fluidez satisfactoria. Obsérvese que, en el caso en que se usa CEOLUS KG-1000 (proporción promedio de aspecto 4,20, tamaño promedio de partícula (D50): 80 µm, fabricado por Asahi Kasei Corporation) como primer componente de partícula nuclear y la proporción del primer componente de partícula nuclear D50:segundo componente de partícula nuclear D50 se controló para que fuera de 1:1,1 o inferior, se confirmó que se suprimía la aglomeración del preparado farmacéutico y se obtenía una fluidez satisfactoria.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, es posible proporcionar un preparado farmacéutico que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco poco hidrosoluble (inhibidor de CDK9) y que tiene una excelente fluidez suficiente para su producción práctica.

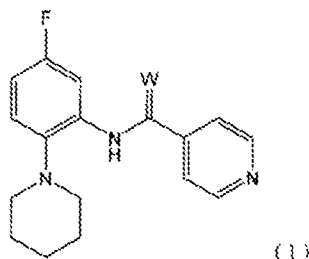
REIVINDICACIONES

1. Un preparado farmacéutico en forma de gránulos que comprenden partículas nucleares y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares, en el que:

5 las partículas nucleares comprenden un fármaco, un primer componente de partícula nuclear, un segundo componente de partícula nuclear y un tensioactivo,

el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 1]



en la que W representa S u O,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo,

el primer componente de partícula nuclear es al menos una celulosa cristalina con una forma seleccionada entre una forma de aguja y una forma sustancialmente columnar, y

el segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable que tiene una forma sustancialmente esférica,

15 las partículas nucleares tienen huecos entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear,

en el que:

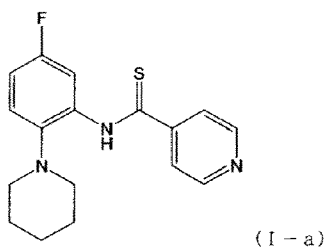
(i) una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es igual o superior a 1,8, y

20 (ii) una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,7.

2. El preparado farmacéutico según la reivindicación 1, en el que la solución de fármaco está adherida a la superficie del primer componente de partícula nuclear y del segundo componente de partícula nuclear.

3. El preparado farmacéutico según la reivindicación 1 o 2, en el que el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula (I-a):

25 [Fórmula 2]



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato del mismo.

4. El preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fármaco y el tensioactivo quedan retenidos en los huecos de las partículas nucleares.

30 5. El preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene uno o más parámetros seleccionados del grupo que consiste en:

(i) una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es de 1,8 a 10,0,

ES 2 977 747 T3

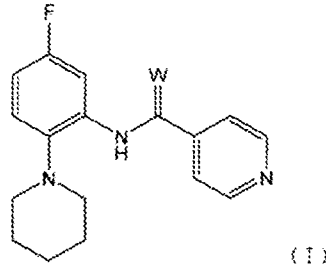
- (ii) una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,5,
 - (iii) una proporción de un 50 % del tamaño de partícula (D50) del segundo componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen con respecto a un 50 % del tamaño de partícula (D50) del primer componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen es de 1:1,1 o inferior,
 - 5 (iv) una diferencia de proporción promedio de aspecto entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear es igual o superior a 0,5,
 - (v) una proporción de masa entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear es de 1:1 a 1:10,
 - 10 (vi) la proporción de masa de la masa total del primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear y la masa del tensioactivo es de 1:0,01 a 1:0,6,
 - (vii) una proporción de masa del tensioactivo y el fármaco es de 1:0,1 a 1:10,
 - (viii) una proporción de masa de la masa total del primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear y una masa de la capa de recubrimiento es de 1:0,05 a 1:0,3,
 - (ix) un grado de aglomeración del preparado farmacéutico igual o inferior al 70 %,
 - 15 (x) un grado de aglomeración del preparado farmacéutico es inferior a un grado de aglomeración de las partículas nucleares, y
 - (xi) un 50 % del tamaño de partícula (D50) del preparado farmacéutico basado en la distribución de volumen es de 100 a 400 μm
6. El preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el segundo componente de partícula nuclear está compuesto al menos por dos componentes diferentes.
7. El preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en azúcares y compuestos inorgánicos, opcionalmente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en glucosa, fructosa, lactosa, hidrato de lactosa, sacarosa, azúcar blanco, azúcar comprimido, azúcar refinado en polvo, alginato de amonio, almidón, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz, manitol, sorbitol, fosfato de amonio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, ácido sulfúrico cálcico, dextratos, dextrina, dextrosa, polimetacrilato, palmitoestearato de glicerina, isomaltosa, lactitol, caolín, lactitol, maltitol, maltodextrina, maltosa, trehalosa, xilitol, almidón gelatinizado, almidón gelatinizado modificado, almidón de tapioca y cloruro de sodio.
8. El preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el tensioactivo es un tensioactivo no iónico, opcionalmente polisorbato.
9. El preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la capa de recubrimiento contiene un agente de recubrimiento hidrosoluble.
10. El preparado farmacéutico según la reivindicación 9, en la que el agente de recubrimiento hidrosoluble es al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polialquilenglicol, un polisacárido y derivados de los mismos, opcionalmente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de ácido metacrílico, un copolímero de vinilpiridina, un copolímero de alquilverilpiridina, un derivado aminocelulósico, metacrilato de dietilaminoetilo, polivinilacetato-aminoacetato de dietilo, un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato, acetato de celulosa-N,N-di-n-butyl hidroxilpropil éter, un copolímero de vinilpiridina y un ácido libre de la serie del ácido acrílico, un copolímero de una alquilverilpiridina y un ácido libre de la serie del ácido acrílico, un copolímero de vinilpiridina, un ácido libre de la serie del ácido acrílico y un monómero vinílico, un copolímero de una alquilverilpiridina, un ácido libre de la serie del ácido acrílico y un monómero vinílico, un copolímero de 2-metil-5-vinilpiridina-ácido metacrílico, poli-2-(vinil fenil)glicina, un copolímero de acrilato de morfolin-N- β -etilo-ácido metacrílico, goma laca, ftalato acetato de celulosa, un copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, un copolímero de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, zeína, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de aminoalquilo.
11. Una composición farmacéutica que comprende el preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y que tiene una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en un gránulo, un comprimido, una cápsula, un polvo y una píldora.
12. Un procedimiento para producir un preparado farmacéutico en forma de gránulos que tienen partículas nucleares y una capa de recubrimiento que recubre las partículas nucleares, que comprende:
- (a) mezclar un primer componente de partícula nuclear y un segundo componente de partícula nuclear para obtener una mezcla de partículas nucleares,

(b) disolver o suspender un fármaco en una mezcla de un tensioactivo y un disolvente para obtener una solución mixta,

5 (c) poner en contacto la mezcla de partículas nucleares obtenida en (a) con la mezcla obtenida en (b) para obtener partículas nucleares que contienen el primer componente de partícula nuclear, el segundo componente de partícula nuclear, el fármaco y el tensioactivo, y

(d) recubrir las partículas nucleares obtenidas en (c) para obtener un preparado farmacéutico, en el que el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 3]



10 en la que W representa S u O,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo,

el primer componente de partícula nuclear es al menos una celulosa cristalina con una forma seleccionada entre una forma de aguja y una forma sustancialmente columnar, y

15 el segundo componente de partícula nuclear es al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable que tiene una forma sustancialmente esférica,

las partículas nucleares tienen huecos entre el primer componente de partícula nuclear y el segundo componente de partícula nuclear,

en el que:

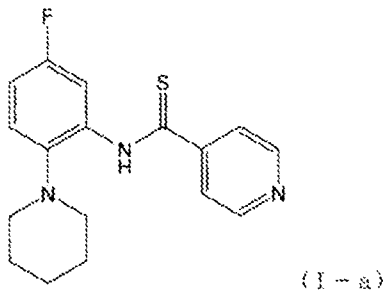
20 (i) una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es igual o superior a 1,8, y

(ii) una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,7.

13. El procedimiento de producción según la reivindicación 12, en el que la solución de fármaco se adhiere a la superficie de al menos uno del primer componente de partícula nuclear y del segundo componente de partícula nuclear.

25 14. El procedimiento de producción según la reivindicación 12 o 13, en el que el fármaco es un derivado de anilina representado por la siguiente fórmula (I-a):

[Fórmula 4]



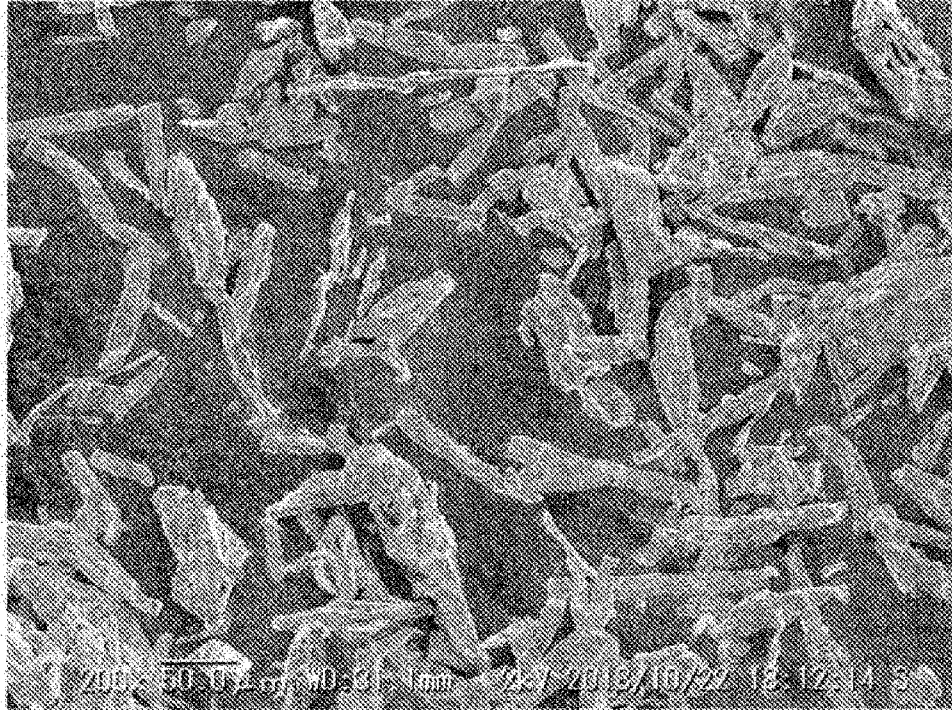
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

30 15. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el fármaco y el tensioactivo quedan retenidos en los huecos de las partículas nucleares.

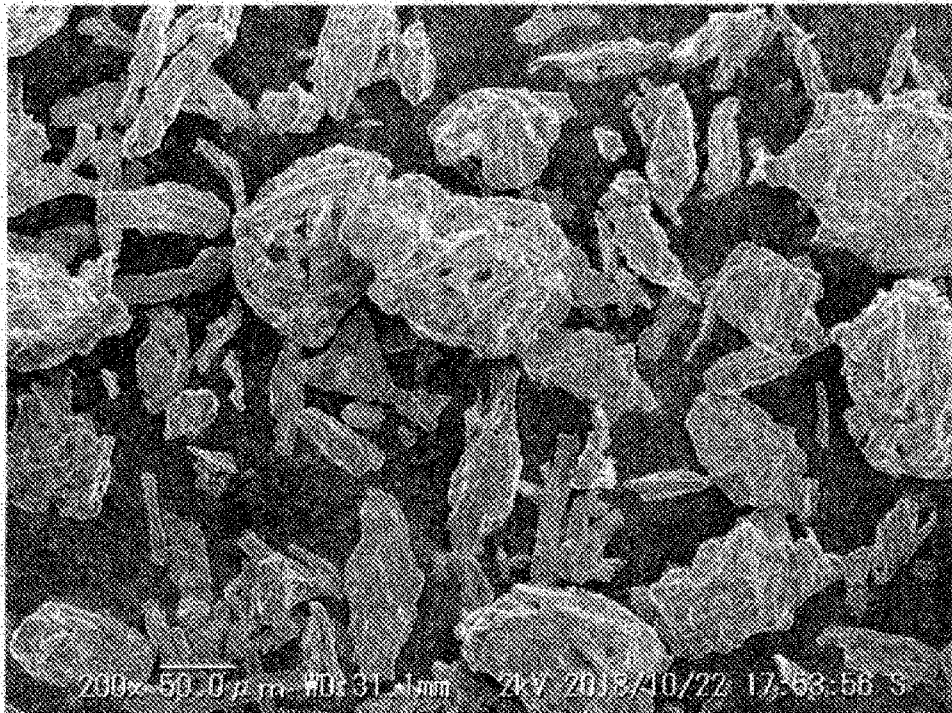
16. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que el procedimiento se **caracteriza por** uno o más parámetros seleccionados del grupo que consiste en:
- (i) una proporción promedio de aspecto del primer componente de partícula nuclear es de 1,8 a 10,0,
 - (ii) una proporción promedio de aspecto del segundo componente de partícula nuclear es de 1,0 a 1,5, y
 - 5 (iii) una proporción del 50 % del tamaño de partícula (D50) del segundo componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen con respecto al 50 % del tamaño de partícula (D50) del primer componente de partícula nuclear basado en la distribución de volumen es de 1:1,1 o inferior.
17. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en el que el segundo componente de partícula nuclear está formado por al menos dos componentes diferentes.
- 10 18. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, que comprende además (e) obtener un preparado granular añadiendo un aditivo farmacéuticamente aceptable al preparado farmacéutico obtenida en (d), o (e') obtener un preparado en forma de cápsula rodeando el preparado farmacéutico obtenido en (d) con una película fabricada con gelatina o con un material derivado de plantas.
- 15 19. Un procedimiento para producir comprimidos, que comprende la formación de comprimidos del preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
20. Un procedimiento para producir cápsulas, que comprende encapsular el preparado farmacéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

[Figura 1]

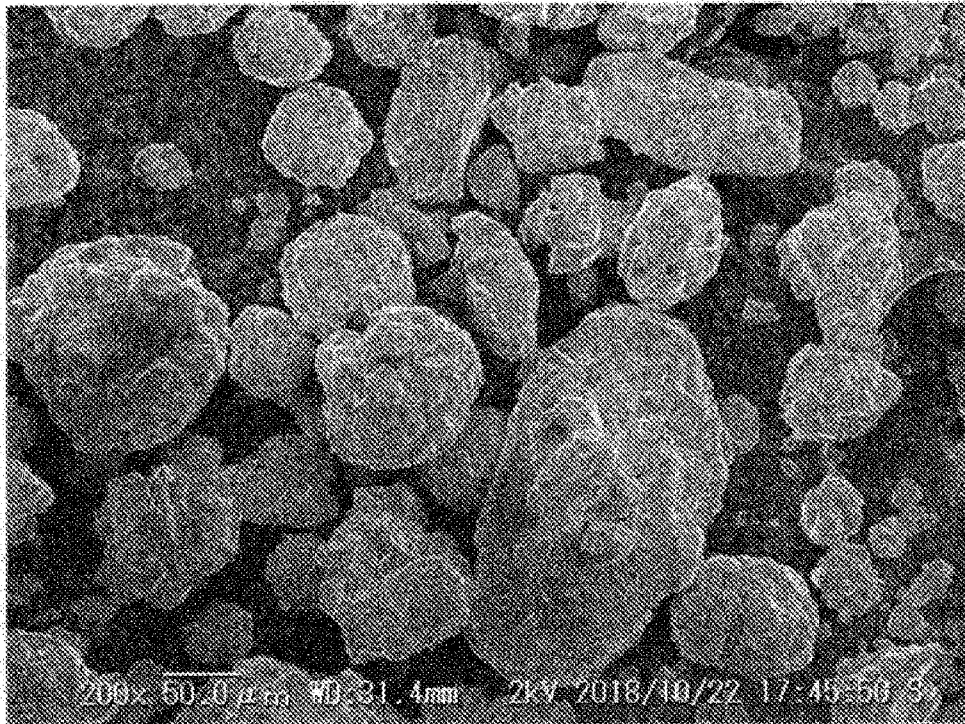
A



B



[Figura 2]



[Figura 3]

