

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 678**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2016** **E 23172275 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 4233847**

54 Título: **Un comprimido que comprende un derivado de metoxiurea y partículas de manitol**

30 Prioridad:

26.02.2015 JP 2015037462

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

21.11.2024

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YAMANE IKURO;
NOMURA YUKIHIRO;
NISHIMOTO YUTAKA y
HOSHINA WATARU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 988 678 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

Un comprimido que comprende un derivado de metoxiurea y partículas de manitol

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a una preparación sólida (por ejemplo, un comprimido) que muestra una estabilidad mejorada de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (que también se denominará compuesto A en la presente memoria descriptiva) y una sal de la misma en la preparación sólida, y un procedimiento para estabilizar el compuesto A y una sal del mismo en una preparación sólida.

(Antecedentes de la técnica)

15 El documento de patente 1 divulga que un compuesto representado por una fórmula y una sal del mismo, que abarca el compuesto A y una sal del mismo, tiene una acción antagonista de la hormona liberadora de hormona gonadotrópica de gran eficacia y puede usarse, por ejemplo, como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades dependientes de hormonas, junto con el procedimiento de producción del compuesto.

20 El documento de patente 2 divulga una preparación que contiene un compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente y una sal del mismo, que contiene de forma característica un ácido orgánico y muestra una capacidad de absorción oral mejorada.

[Listado de documentos]

25 [Documentos de patente]

[Documento de patente 1] Documento WO 2004/067535

30 [Documento de patente 2] Documento WO 2010/026993

[Sumario de la invención]

[Problemas que deben resolverse por medio de la invención]

35 Si bien el compuesto A y una sal del mismo son estables a la temperatura, la humedad y similares cuando están solos y en estado sólido, los presentes inventores han encontrado el problema de que un producto descompuesto del compuesto A o una sal del mismo aumenta cronológicamente cuando el compuesto A o una sal del mismo se formulan como una preparación sólida (por ejemplo, un comprimido) según una formulación de preparación que contiene otros componentes. (véanse las reivindicaciones 1, 4, 6)

40 La presente invención tiene como objetivo resolver dicho problema recientemente encontrado, y la presente invención tiene como objetivo proporcionar una preparación sólida (por ejemplo, un comprimido) que muestre una estabilidad mejorada del compuesto A y una sal del mismo en la preparación sólida, y un procedimiento para estabilizar el compuesto A y una sal del mismo en una preparación sólida.

[Medios para resolver los problemas]

50 Como resultado de estudios intensos realizados en un intento de resolver los problemas mencionados, los presentes inventores han descubierto que la descomposición cronológica del compuesto A y una sal del mismo en un comprimido se suprime ajustando el contenido de compuesto A y una sal del mismo en el comprimido a no menos del 25% en masa; en otras palabras, que el compuesto A y una sal del mismo en un comprimido se estabilizan.

55 Además, como resultado de estudios intensos realizados en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente, los presentes inventores han descubierto que la descomposición cronológica del compuesto A y una sal del mismo en una preparación sólida se suprime añadiendo una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo, a una preparación sólida (por ejemplo, un comprimido); en otras palabras, que el compuesto A y una sal del mismo en una preparación sólida se estabilizan.

60 Basándose en el hallazgo mencionado anteriormente, los presentes inventores han realizado estudios intensos adicionales y han completado la presente invención.

65 Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

- 5 [1] Un comprimido que comprende: (i) no menos del 25% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma; y (ii) partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 µm.
- [2] El comprimido del punto [1] mencionado anteriormente, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 250 µm.
- 10 [3] El comprimido del punto [2] mencionado anteriormente, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 70 - 200 µm.
- [4] El comprimido del punto [3] mencionado anteriormente, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 75 - 150 µm.
- 15 [5] El comprimido del punto [4] mencionado anteriormente, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 80 - 150 µm.
- [6] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [5] mencionados anteriormente, que comprende no menos del 35% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.
- 20 [7] El comprimido del punto [6] mencionado anteriormente, que comprende no menos del 40% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.
- 25 [8] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [7] mencionados anteriormente, que comprende no más del 80% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.
- 30 [9] El comprimido del punto [8] mencionado anteriormente, que comprende no más del 75% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.
- 35 [10] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [9] mencionados anteriormente, que comprende además el 0,5 - 20% en masa de un aglutinante, en el que el aglutinante es preferentemente hidroxipropilcelulosa.
- [11] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [10] mencionados anteriormente, que comprende además el 1 - 20% en masa de un disgregante, en el que el disgregante es preferentemente croscarmelosa sódica o almidón glicolato de sodio.
- 40 [12] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [11] mencionados anteriormente, que comprende además el 0,1 - 5% en masa de un lubricante, en el que el lubricante es preferentemente estearato de magnesio.
- 45 [13] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [12] mencionados anteriormente, que comprende:
- a) 40 mg de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, 51 mg de partículas de D-manitol, 5 mg de almidón glicolato de sodio, 3 mg de hidroxipropilcelulosa y 1 mg de estearato de magnesio;
- 50 b) 80 mg de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, 102 mg de partículas de D-manitol, 10 mg de almidón glicolato de sodio, 6 mg de hidroxipropilcelulosa y 2 mg de estearato de magnesio; o
- 55 c) 120 mg de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, 153 mg de partículas de D-manitol, 15 mg de almidón glicolato de sodio, 9 mg de hidroxipropilcelulosa y 3 mg de estearato de magnesio.
- [14] El comprimido de cualquiera de los puntos [1] - [13] mencionados anteriormente, en el que el comprimido está recubierto con película, opcionalmente en el que el recubrimiento de película comprende una base de recubrimiento y un aditivo de recubrimiento.
- 60 [15] El comprimido del punto [14] mencionado anteriormente, en el que la base de recubrimiento se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilhidroxietilcelulosa.
- 65 [16] El comprimido de los puntos [14] o [15] mencionados anteriormente, en el que el aditivo de recubrimiento se selecciona de entre agentes de protección frente a la luz, fluidizantes, colorantes, plastificantes y ácidos orgánicos.

[17] El comprimido del punto [16] mencionado anteriormente, en el que el agente de protección frente a la luz es óxido de titanio.

5 [18] El comprimido de los puntos [16] o [17] mencionados anteriormente, en el que el colorante se selecciona de entre óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.

10 [19] Un procedimiento para estabilizar N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma en un comprimido, que comprende añadir: (i) no menos del 25% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma; y (ii) partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 µm.

15 [20] Un procedimiento para fabricar el comprimido de uno cualquiera de los puntos [1] - [18] mencionados anteriormente, comprendiendo el procedimiento:

20 1) mezclar N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma con partículas de D manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 um, y opcionalmente un disgregante;

2) granular la mezcla de la etapa 1) pulverizando mientras una solución obtenida disolviendo o dispersando un aglutinante en un disolvente o medio dispersante;

25 3) secar y opcionalmente tamizar una mezcla de la etapa 2) para dar un polvo granulado o un polvo tamizado;

4) opcionalmente añadir un lubricante al polvo granulado o al polvo tamizado de la etapa 3) y mezclar;

5) formar comprimidos para proporcionar un núcleo de comprimido; y

30 6) opcionalmente pulverizar una solución de recubrimiento de película sobre el núcleo de comprimido de la etapa 5) para proporcionar un comprimido recubierto de película.

También se describe en el presente documento:

35 Una preparación sólida, que comprende

(1) N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma y

40 (2) una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo.

45 La sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo puede ser polietilenglicol, por ejemplo polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 6000 a aproximadamente 120.000.

50 También se describe en el presente documento un procedimiento para estabilizar N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma, que comprende añadir una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo a una preparación sólida que comprende N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.

55 La sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo puede ser polietilenglicol, por ejemplo polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 6000 a aproximadamente 120.000.

[Efecto de la invención]

60 Según la presente invención, se puede proporcionar una preparación sólida (por ejemplo, un comprimido) que muestra una estabilidad mejorada del compuesto A y una sal del mismo en la preparación sólida, y un procedimiento para estabilizar el compuesto A y una sal del mismo en una preparación sólida.

(Descripción detallada de la invención)

65 La presente invención se explica en detalle a continuación.

Como sal del compuesto A se prefiere una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable. Como dicha sal se utiliza una sal con ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), una sal con ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico ácido, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico) y similares.

1. Comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo en un contenido alto

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo en un contenido alto, específicamente un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo en no menos del 25% en masa (preferentemente no menos del 35% en masa, de forma más preferida no menos del 40% en masa (de ahora en adelante algunas veces se abreviará como el comprimido de la presente invención).

En el comprimido de la presente invención, el contenido de compuesto A o una sal del mismo es, por ejemplo, no superior al 80% en masa (preferentemente no superior al 75% en masa).

Dado que el comprimido de la presente invención contiene no menos del 25% en masa (preferentemente no menos del 35% en masa, de forma más preferida no menos del 40% en masa) del compuesto A o una sal del mismo, puede mejorar la estabilidad del compuesto A y una sal del mismo en el comprimido en comparación con un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo en un contenido bajo (por ejemplo, menos del 25% en masa). Además, dado que el comprimido de la presente invención contiene el compuesto A o una sal del mismo en un contenido alto, el comprimido se puede reducir en tamaño, lo que a su vez se espera que proporcione un efecto de mejora en el cumplimiento de la dosificación de los pacientes.

Los presentes inventores han descubierto que un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo en un contenido alto (preferentemente no menos del 25% en masa, preferentemente no menos del 30% en masa, de forma más preferida no menos del 35% en masa, de forma más preferida no menos del 40% en masa) se puede obtener añadiendo partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 μm (de forma más preferida de 60 - 250 μm , de forma aún más preferida de 70 - 200 μm , de forma particularmente preferida de 80 - 150 μm) como excipiente al comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo. En la presente memoria descriptiva, el tamaño de partícula promedio se refiere a un valor generalmente denominado mediana del diámetro, que corresponde al 50% de la distribución acumulada (distribución en volumen) de partículas de polvo. El tamaño de partícula promedio puede medirse mediante un analizador de tamaño de partícula por difracción láser de partículas (sistema HELOS y unidad de dispersión RODOS, Sympatech) a una presión de dispersión de 200 bar.

Las partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio dentro del intervalo mencionado anteriormente se pueden producir mediante un procedimiento conocido de por sí y que no está particularmente limitado. Por ejemplo, se puede producir mediante un procedimiento de producción en seco por pulverización. Como partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio dentro del intervalo mencionado anteriormente, también se puede usar un producto comercialmente disponible (por ejemplo, PEARLITOL 100SD, PEARLITOL 200SD, PEARLITOL 300DC, PEARLITOL 400DC, todos de ROQUETTE). Como las partículas de D-manitol mencionadas anteriormente, se prefieren las partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 75 - 150 μm (por ejemplo, PEARLITOL 100SD).

En el comprimido de la presente invención, el contenido de partículas de D-manitol es preferentemente del 10 - 75% en masa, de forma más preferida del 12 - 70% en masa, de forma aún más preferida del 15 - 65% en masa, de forma incluso más preferida del 15 - 60% en masa.

El comprimido de la presente invención puede contener además aditivos que se utilizan de forma convencional en el campo farmacéutico. Los ejemplos del aditivo incluyen excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, ajustador del pH, tensioactivo, edulcorante, sabor, base de recubrimiento y aditivo de recubrimiento. A menos que se indique particularmente, estos aditivos se utilizan en las cantidades que se emplean de forma convencional en el campo farmacéutico.

Los ejemplos del excipiente incluyen manitol (por ejemplo, D-manitol {por ejemplo, PEARLITOL 50C (nombre comercial); ROQUETTE}); celulosa cristalina; almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; fosfato de calcio anhidro; carbonato de calcio precipitado; y silicato de calcio, dando preferencia a D-manitol y celulosa cristalina.

En el comprimido de la presente invención, el contenido del excipiente es preferentemente del 10 al 75% en masa, de forma más preferida del 20 al 65% en masa.

Como excipiente en la presente invención, se prefiere la partícula de D-manitol o manitol (por ejemplo, D-manitol), y se prefiere más la partícula de D-manitol. El D-manitol y la partícula de D-manitol se pueden usar solos o en combinación.

Cuando se usan las partículas de D-manitol mencionadas anteriormente como excipiente en la presente invención, solo es preciso que la cantidad total del excipiente se encuentre dentro del intervalo mencionado anteriormente.

- 5 Cuando se usa el manitol mencionado anteriormente como excipiente en la presente invención, la cantidad total del excipiente es preferentemente del 10 - 75% en masa, de forma más preferida del 12 - 70% en masa, de forma aún más preferida del 15 - 65% en masa, de forma incluso más preferida del 15 - 60% en masa.

10 Los ejemplos del aglutinante incluyen celulosa cristalina [por ejemplo, celulosa cristalina (por ejemplo, CEOLUS KG-802 (grado: KG-802) (nombre comercial); CEOLUS PH-302 (grado: PH-302) (nombre comercial); Asahi Kasei Chemicals Corporation), celulosa cristalina (partículas), celulosa cristalina (partículas finas)], hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, grado: L, SL, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, hipromelosa 2910, TC-5 (grado: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], povidona (polivinilpirrolidona) y copovidona, dando preferencia a la hidroxipropilcelulosa.

15 En el comprimido de la presente invención, el contenido del aglutinante es preferentemente del 0,5 - 20% en masa, de forma más preferida del 1 - 10% en masa.

20 Los ejemplos del disgregante incluyen almidón de maíz, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol), crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), hidroxipropilalmidón, almidón glicolato de sodio y aluminometasilicato de magnesio, dando preferencia a la croscarmelosa sódica y al almidón glicolato de sodio.

25 En el comprimido de la presente invención, el contenido del disgregante es preferentemente del 1 - 20% en masa, de forma más preferida del 2 - 10% en masa.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos y estearilfumarato de sodio, dando preferencia al estearato de magnesio.

30 En el comprimido de la presente invención, el contenido del lubricante es preferentemente del 0,1 - 5% en masa, de forma más preferida del 0,2 - 3% en masa.

35 Los ejemplos del colorante incluyen colorantes alimentarios tales como Colorante alimentario amarillo N° 5, Colorante alimentario rojo N° 2, Colorante alimentario azul N° 2 y similares, colorantes de lacas alimentarios, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.

40 Los ejemplos del ajustador de pH incluyen ácido cítrico o una sal del mismo, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido carbónico o una sal del mismo, ácido tartárico o una sal del mismo, ácido fumárico o una sal del mismo, ácido acético o una sal del mismo y aminoácido o una sal del mismo.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80 y polioxietilén(160)polioxipropilén(30)glicol.

45 Los ejemplos del edulcorante incluyen aspartamo (nombre comercial), acesulfamo potásico, sucralosa, taumatina, sacarina sódica y glicirricinato dipotásico.

Los ejemplos del sabor incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón y vainillina.

50 Los ejemplos de base de recubrimiento incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película hidrosoluble, base de recubrimiento de película entérica y base de recubrimiento de película de liberación mantenida.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de azúcar incluyen sacarosa, y se pueden usar en combinación uno o más clases seleccionadas de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares.

55 Los ejemplos de la base de recubrimiento de película hidrosoluble incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, grado: L, SL, SL-T, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, hipromelosa 2910, TC-5 (grado: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como poli(acetaldietilaminoacetato de vinilo), copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos tales como pululano y similares.

60 Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; y sustancias naturales tales como goma laca y similares.

5 Los ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación mantenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de aminoalquilmetacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

10 Los ejemplos del aditivo de recubrimiento incluyen agentes de protección contra la luz tales como óxido de titanio y similares; fluidificantes tales como talco y similares; colorantes tales como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares; plastificantes tales como polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 6000), citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares.

15 Se pueden usar dos o más tipos de los aditivos mencionados anteriormente en forma de mezcla en una proporción apropiada.

20 El comprimido de la presente invención se puede recubrir con una película con el fin de mejorar la facilidad de administración, la dureza y similares. Los ejemplos de la base de recubrimiento y el aditivo de recubrimiento que se va a utilizar para el recubrimiento de película incluyen aquellos similares a los utilizados para el aditivo mencionado anteriormente.

25 Cuando el comprimido de la presente invención está recubierto con película, la capa de recubrimiento de película se forma en una proporción de generalmente 1 - 10 partes en masa, preferentemente 2 - 6 partes en masa, por 100 partes en masa del comprimido.

30 Cuando el comprimido de la presente invención es un comprimido recubierto con película, los contenidos de compuesto A o una sal del mismo y un aditivo en un núcleo de comprimido antes de aplicar el recubrimiento de película se encuentran preferentemente dentro de los intervalos mencionados anteriormente.

35 El comprimido de la presente invención es preferentemente un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo, un excipiente (partículas de D-manitol), un disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), en los que el contenido del compuesto A o una sal del mismo es no menos del 25% en masa (preferentemente no menos del 30% en masa, de forma más preferida no menos del 35% en masa, de forma aún más preferida no menos del 40% en masa).

40 Además, el comprimido de la presente invención es preferentemente un comprimido recubierto con película en el que un comprimido (núcleo de comprimido) que contiene el compuesto A o una sal del mismo, un excipiente (por ejemplo, partículas de D-manitol), un disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) se recubre con una base de recubrimiento (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) y un aditivo de recubrimiento (por ejemplo, óxido de titanio, óxido férrico rojo), y el contenido del compuesto A o una sal del mismo es no menos del 25% en masa (preferentemente no menos del 30% en masa, de forma más preferida no menos del 35% en masa, de forma más preferida no menos del 40% en masa) con respecto al núcleo del comprimido.

45 El comprimido de la presente invención contiene además preferentemente una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo. Cuando se añade una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo al comprimido de la presente invención, su contenido, etc., es el mismo que se describe a continuación en "2. Preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo y una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo".

50 El comprimido de la presente invención se produce mediante la combinación adecuada de operaciones tales como granulación, mezclado, formación de comprimidos (moldeo por compresión), recubrimiento y similares.

55 La granulación se realiza utilizando, por ejemplo, una máquina de granulación tal como una granuladora de alto cizallamiento, una granuladora de lecho fluidizado, una granuladora en seco o similares.

El mezclado se realiza utilizando, por ejemplo, un mezclador tal como un mezclador de tipo V, un mezclador de tambor o similar.

60 La formación de comprimidos (moldeo por compresión) se realiza mediante punzonado utilizando, por ejemplo, una máquina de formación de comprimidos de un solo punzón o una máquina de formación de comprimidos rotatoria.

El recubrimiento se realiza usando, por ejemplo, un aparato de recubrimiento de película. Como base de recubrimiento a este respecto, se pueden mencionar las ejemplificadas como el aditivo mencionado anteriormente.

65 Se pueden usar dos o más tipos de la base de recubrimiento mencionada anteriormente en forma de mezcla en una proporción apropiada. Además, se puede usar un aditivo de recubrimiento durante el recubrimiento.

El comprimido de la presente invención se puede producir, por ejemplo, según las etapas de producción siguientes. Cada material de partida en las etapas de producción siguientes se usa en una cantidad tal que se logre el contenido mencionado anteriormente en el comprimido finalmente obtenido.

5 1) El compuesto A o una sal del mismo y partículas de D-manitol se mezclan con otro aditivo (por ejemplo, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio)) según sea necesario, la mezcla se granula mientras se pulveriza una solución obtenida al disolver o dispersar un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) en un
10 disolvente o medio dispersante (por ejemplo, agua), se seca y se tamiza según sea necesario para dar un polvo granulado (o un polvo tamizado).

2) Se añade un aditivo (por ejemplo, lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)) al polvo granulado obtenido (o polvo tamizado) según sea necesario, y se mezclan para dar gránulos para la formación de comprimidos.

15 3) Los gránulos se comprimen para dar un núcleo de comprimido.

4) Se pulveriza una solución de recubrimiento de película sobre el núcleo de comprimido obtenido, si se desea, para dar un comprimido recubierto con película.

20 La presente invención también se refiere a un procedimiento de estabilización del siguiente compuesto A o una sal del mismo.

Una forma de realización de la presente invención se refiere al procedimiento para estabilizar el compuesto A o una sal del mismo en un comprimido, que comprende (i) añadir no menos del 25% en masa (preferentemente no menos
25 del 30% en masa, de forma más preferida no menos del 40% en masa) del compuesto A o una sal del mismo y (ii) partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 μm (en lo sucesivo abreviado algunas veces como el procedimiento de la presente invención).

30 En la presente memoria descriptiva, adición y contenido significan lo mismo y, por ejemplo, añadir no menos del 25% en masa del compuesto A o una sal del mismo a un comprimido significa que el comprimido contiene no menos del 25% en masa del compuesto A o una sal del mismo.

35 En el procedimiento de la presente invención, las partículas de D-manitol pueden tener un tamaño de partícula promedio de 60 - 250 μm , preferentemente de 70 - 200 μm , de forma particularmente preferida de 80 - 150 μm . También se divulga en el presente documento D-manitol que tiene un tamaño de partícula promedio de 30 - 60 μm (por ejemplo, PEARLITOL 50C (nombre comercial); ROQUETTE). El D-manitol y las partículas de D-manitol pueden usarse solos o en combinación.

40 El comprimido se prepara mediante el procedimiento de la presente invención de la misma manera que en la formulación mencionada anteriormente del comprimido de la presente invención. Por ejemplo, la cantidad de D-manitol o de partículas de D-manitol es análoga a la del comprimido de la presente invención.

45 El procedimiento puede incluir una etapa para confirmar el efecto estabilizador (por ejemplo, una etapa para medir el contenido de un producto descompuesto (U-2) del compuesto A o una sal del mismo en el comprimido, etc.). La etapa de medición del contenido del producto descompuesto se puede realizar según, por ejemplo, el Ejemplo experimental 1 mencionado a continuación.

50 2. Preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo y una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo

También se describe en el presente documento una preparación sólida que contiene (1) el compuesto A o una sal del mismo, y (2) una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo (de ahora en adelante algunas veces abreviado como la
55 preparación sólida de la presente invención).

En dicha preparación sólida, el contenido del compuesto A o una sal del mismo es preferentemente no menos del 4% en masa y menos del 100% en masa, de forma más preferida del 4 - 80% en masa, de forma aún más preferida del 18 - 50% en masa.

60 Dado que la preparación sólida contiene una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo, puede mejorar la estabilidad del compuesto A y una sal del mismo en la preparación sólida. Estas sustancias grasas y paraoleosas que tienen un punto de fusión bajo se pueden usar solas o se pueden usar dos o más clases de las mismas en combinación.

65 El contenido de una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo es, por ejemplo, del 0,1 - 10% en masa.

- Si bien el intervalo preferido del contenido mencionado anteriormente varía según el tipo de sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo que se va a añadir a una preparación sólida, por ejemplo, si la sustancia grasa y paraoleosa mencionada anteriormente que tiene un punto de fusión bajo es polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 6000), es, por ejemplo, del 0,1 - 4,0% en masa (preferentemente del 0,2 - 2,0% en masa, de forma más preferida del 0,2 - 1,7% en masa, de forma más preferida del 0,2 - 0,4% en masa). Si, por ejemplo, la sustancia grasa y paraoleosa mencionada anteriormente que tiene un punto de fusión bajo es monoestearato de glicerol o citrato de trietilo, es del 0,1 - 10% en masa (preferentemente, del 1,0 - 4,0% en masa).
- La sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo es de forma especialmente preferente polietilenglicol.
- Los ejemplos de polietilenglicol incluyen polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 - 7.000.000 (preferentemente de aproximadamente 6000 - aproximadamente 120.000, de forma más preferida de aproximadamente 8000 - aproximadamente 100.000) (por ejemplo, polietilenglicol 400 (la Farmacopea Japonesa), y polietilenglicol 6000 (la Farmacopea japonesa)), POLYOX WSR N-10 (nombre comercial), POLYOX WSR N-205 (nombre comercial), POLYOX WSR N-12K (nombre comercial), POLYOX WSR 303 (nombre comercial), preferentemente POLYOX WSR N-10 (nombre comercial), polietilenglicol 6000, de forma más preferida polietilenglicol 6000). Tal como se utiliza en el presente documento, polietilenglicol es un término genérico de compuestos representados por la fórmula $H(OCH_2CH_2)_nOH$ en la que n es un número natural (el compuesto en el que n es no menos de 2000 se denomina a veces óxido de polietileno).
- A este respecto, el polietilenglicol 6000 también se denomina macrogol 6000 en la Farmacopea Japonesa (generalmente se dice que su peso molecular promedio es 7300-9300). Además, el polietilenglicol 6000 se denomina polietilenglicol 8000 en el NATIONAL FORMULARY.
- En la presente memoria descriptiva, el "peso molecular promedio" en la explicación del polietilenglicol significa "peso molecular promedio en número".
- Estas sustancias grasas y paraoleosas que tienen un punto de fusión bajo, que se encuentran en forma sólida o líquida, se añaden a un principio activo (compuesto A o una sal del mismo). Esto se aplica más ventajosamente a una preparación sólida (gránulo, comprimido y similares, preferentemente comprimido) producida por moldeo (granulación, moldeo por compresión y similares).
- La preparación sólida se produce generalmente añadiendo la sustancia grasa y paraoleosa mencionada anteriormente que tiene un punto de fusión bajo a un principio activo (compuesto A o una sal del mismo) y moldeando la mezcla.
- La adición se realiza mediante un procedimiento de adición utilizado en general para preparaciones, por ejemplo, mezclado, amasado, cribado, agitación y similares. Por ejemplo, se puede añadir directamente al principio activo y mezclar una sustancia grasa y paraoleosa que tenga un punto de fusión bajo, y se puede añadir un disolvente y mezclarlo con los mismos, y la mezcla se puede amasar, granular y secar mediante procedimientos convencionales.
- También es posible disolver una sustancia grasa y paraoleosa que tenga un punto de fusión bajo en un disolvente adecuado, mezclarla con un principio activo y amasarla, granularla y secarla mediante procedimientos convencionales. Además, una solución que contiene una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo y una solución que contiene un principio activo pueden pulverizarse por separado sobre un polvo de excipiente y similares.
- Como disolvente adecuado mencionado anteriormente, se utiliza un disolvente que no influya negativamente en el principio activo, por ejemplo, agua, dimetilformamida, acetona, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, cloruro de metileno y tricloroetano.
- Una vez completada la adición, se puede producir un comprimido mediante un medio de moldeo por compresión conocido. El moldeo por compresión significa comprimir bajo presurización para dar una forma deseada, lo que de forma más general se denomina, por ejemplo, formación de comprimidos y similares.
- La preparación sólida puede contener además un aditivo que se utilice de forma convencional en el campo farmacéutico. Los ejemplos del aditivo incluyen excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, ajustador del pH, tensioactivo, edulcorante, sabor, base de recubrimiento, aditivo de recubrimiento y similares. A menos que se indique particularmente, estos aditivos se utilizan en las cantidades que se emplean de forma convencional en el campo farmacéutico.
- Los ejemplos de estos aditivos incluyen aquellos similares a los aditivos ejemplificados para el comprimido mencionado anteriormente de la presente invención.
- En la preparación sólida, el excipiente es preferentemente D-manitol, partículas de D-manitol o celulosa cristalina, de forma más preferida D-manitol o celulosa cristalina. El contenido del excipiente es preferentemente del 10 - 70% en masa, de forma más preferida del 16 - 64% en masa.

En la preparación sólida, el aglutinante es preferentemente hidroxipropilcelulosa. El contenido del aglutinante es preferentemente del 0,5 - 20% en masa, de forma más preferida del 1 - 10% en masa.

5 En la preparación sólida, el disgregante es preferentemente croscarmelosa sódica. El contenido del disgregante es preferentemente del 1 - 20% en masa, de forma más preferida del 2 - 10% en masa.

En la preparación sólida, el lubricante es preferentemente estearato de magnesio. El contenido del lubricante es preferentemente del 0,1 - 3% en masa, de forma más preferida del 0,2 - 2% en masa.

10 La preparación sólida se puede recubrir con una película con el fin de mejorar la facilidad de administración, la dureza y similares. Los ejemplos de base de recubrimiento y aditivo de recubrimiento que se va a utilizar para el recubrimiento de película incluyen los ejemplificados como el aditivo mencionado anteriormente.

15 Cuando la preparación sólida se recubre con película, la capa de recubrimiento de película se forma en una proporción de generalmente 1 - 10 partes en masa, preferentemente 2 - 6 partes en masa, por 100 partes en masa de la preparación sólida.

20 Cuando la preparación sólida es un comprimido recubierto con película, el contenido del compuesto A o una sal del mismo, una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo y un aditivo en el núcleo del comprimido antes de la aplicación del recubrimiento de película se encuentra preferentemente dentro de los intervalos mencionados anteriormente.

25 La preparación sólida es preferentemente un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo; una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo; excipiente (por ejemplo, D-manitol, celulosa cristalina); un disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica); un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa); y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

30 La preparación sólida es preferentemente un comprimido recubierto con película en la que un comprimido (núcleo de comprimido) contiene el compuesto A o una sal del mismo; una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo, un excipiente (por ejemplo, D-manitol, celulosa cristalina), un disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), se recubre con una base de recubrimiento (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) y un aditivo de recubrimiento (por ejemplo, óxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo).

35 La preparación sólida se produce combinando apropiadamente operaciones tales como granulación, mezclado, formación de comprimidos (moldeo por compresión), recubrimiento y similares. La granulación, el mezclado, la formación de comprimidos (moldeo por compresión) y el recubrimiento se pueden realizar según el procedimiento y las etapas ejemplificadas para el comprimido mencionado anteriormente de la presente invención.

40 La preparación sólida se puede producir, por ejemplo, según las etapas de producción siguientes. Cada material de partida en las etapas de producción siguientes se usa en una cantidad tal que se logre el contenido mencionado anteriormente en la preparación sólida finalmente obtenida.

45 1) El compuesto A o una sal del mismo y un excipiente (por ejemplo, D-manitol, celulosa cristalina) se mezclan con otros aditivos según sea necesario, la mezcla se granula mientras se pulveriza una solución obtenida disolviendo o dispersando un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) y una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo, en un disolvente o medio dispersante (por ejemplo, agua), se seca y se tamiza según sea necesario para dar un polvo granulado (o un polvo tamizado).

50 2) Se añade un aditivo (por ejemplo, lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica)) al polvo granulado obtenido (o polvo tamizado) según sea necesario, y la mezcla se mezcla para dar gránulos para la formación de comprimidos.

55 3) Los gránulos se comprimen para dar un núcleo de comprimido.

60 4) Se pulveriza una solución de recubrimiento de película sobre el núcleo de comprimido obtenido, si se desea, para dar un comprimido recubierto con película.

65 El comprimido mencionado anteriormente de la presente invención y la preparación sólida (en lo sucesivo, estos se denominarán conjuntamente la preparación sólida de la presente invención) tienen baja toxicidad y se pueden administrar de forma segura por vía oral a mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovino, caballo, mono, ser humano).

La preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas (por ejemplo, cáncer de próstata) y similares.

5 La dosis de la preparación sólida de la presente invención varía dependiendo de la gravedad de los síntomas; edad, sexo, peso corporal y sensibilidad del sujeto de administración; y tiempo, frecuencia y similares de administración, y no está particularmente limitada siempre que se logre el objeto de la presente invención. Por ejemplo, cuando se usa como preparación de uso oral para el tratamiento de las enfermedades dependientes de hormonas mencionadas anteriormente (por ejemplo, cáncer de próstata), se pueden administrar aproximadamente 0,01 - 30 mg, preferentemente aproximadamente 0,02 - 10 mg, de forma más preferida 0,1 - 10 mg, de la forma más preferida 0,5 - 10 mg, por 1 kg de peso corporal basados en una forma libre del compuesto A, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en 1 a 4 porciones al día.

15 La preparación sólida de la presente invención es preferentemente un comprimido y el tamaño de la misma varía en función de la forma del comprimido (por ejemplo, redonda, oblonga, etc.). Solo es preciso que sea de un tamaño que los pacientes puedan ingerir fácilmente.

20 Como preparación sólida de la presente invención, se puede mencionar un comprimido que contiene 40 - 120 mg, preferentemente 80 mg o 120 mg, del compuesto A o una sal del mismo basada en el compuesto A (forma libre) por comprimido.

En la preparación sólida de la presente invención, el compuesto A o una sal del mismo también se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de medicamentos.

25 Además, la preparación sólida de la presente invención contiene preferentemente partículas de D-manitol como excipiente. El contenido, etc., de las partículas de D-manitol en la preparación sólida de la presente invención son los mismos que los descritos detalladamente en "1. Comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo en un contenido alto".

30 También se divulga en el presente documento un procedimiento para estabilizar el compuesto A o una sal del mismo, que comprende añadir una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo a una preparación sólida que contiene el compuesto A o una sal del mismo.

35 El orden de adición de cada componente no está particularmente limitado y, por ejemplo, tal como se ha mencionado anteriormente, puede añadirse una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo directamente a un principio activo (compuesto A o una sal del mismo) y mezclarlos, y se puede añadir un disolvente adicional y mezclarlo con los mismos, y la mezcla se puede amasar, granular y secar mediante procedimientos convencionales; una sustancia grasa y paraoleosa que tenga un punto de fusión bajo puede disolverse en un disolvente adecuado, mezclarse uniformemente con un principio activo y amasarse, granularse y secarse mediante procedimientos convencionales; o una solución que contiene una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo y una solución que contiene un principio activo se pueden pulverizar por separado sobre un excipiente en polvo y similares. Una vez completada la adición, se puede producir un comprimido mediante un medio de moldeo por compresión conocido.

45 Específicamente, por ejemplo, cuando la preparación sólida es un comprimido, el compuesto A o una sal del mismo se granula mientras se pulveriza una solución obtenida al disolver o dispersar una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo en un disolvente o medio de dispersión (por ejemplo, agua), y se seca para dar un polvo granulado, y el polvo granulado obtenido se punzona para dar un comprimido.

50 La preparación sólida se prepara mediante el procedimiento de la misma manera que en la formulación de la preparación sólida mencionada anteriormente. Por ejemplo, las cantidades de la sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo, que se selecciona de entre polietilenglicol, monoestearato de glicerol y citrato de trietilo, son análogas a las de la preparación sólida de la presente invención.

55 Este procedimiento puede incluir una etapa para confirmar un efecto estabilizante (por ejemplo, una etapa de medición del contenido de producto descompuesto (U-2) del compuesto A o una sal del mismo en la preparación sólida, etc.). La etapa de medición del contenido del producto descompuesto se puede realizar, por ejemplo, según el Ejemplo experimental 1 mencionado a continuación.

60 **[Ejemplos]**

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos comparativos, Ejemplos de referencia y Ejemplos experimentales, que no deben interpretarse como limitantes.

65

5 D-manitol (PEARLITOL 50C (nombre comercial), fabricado por ROQUETTE), partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD (nombre comercial), PEARLITOL 200SD (nombre comercial), PEARLITOL 300DC (nombre comercial) o PEARLITOL 400DC (nombre comercial), todos fabricados por ROQUETTE), celulosa cristalina (GEOLUS PH-101 o KG-802 (nombre comercial), fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation), hidroxipropilcelulosa (HPC-L (nombre comercial), fabricada por NIPPON SODA CO., LTD.), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol (nombre comercial) fabricada por FMC), almidón glicolato de sodio (Primojel (nombre comercial), fabricado por DMV), estearato de magnesio (estearato de magnesio (nombre comercial), fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), polisorbato 80 (POLYSORBATE 80 (nombre comercial), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5 (nombre comercial), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (en adelante, algunas veces abreviado como hipromelosa), polietilenglicol 6000 (MACROGOL 6000 (nombre comercial), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido de titanio (óxido de titanio (nombre comercial) fabricado por Freund Corporation), monoestearato de glicerol (fabricado por RIKEN VITAMIN CO., LTD.) (a veces denominada GMS en la presente memoria descriptiva) eran la Farmacopea japonesa, 15.^a edición, productos compatibles, óxido férrico rojo (óxido férrico rojo (nombre comercial) fabricado por LCW) y citrato de trietilo (CITROFLEX 2 (nombre comercial), fabricado por CBC) eran productos compatibles con Japanese Pharmaceutical Excipients 2003, aluminometasilicato de magnesio (Neusilin FL2 (nombre comercial), fabricado por Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) eran productos compatibles con el Japanese Pharmaceutical Codex 2002, polietilenglicol 400 (polietilenglicol 400 (nombre comercial), fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) era un producto de grado reactivo, POLYOX (POLYOX WSR N-10 (nombre comercial), POLYOX WSR N-205 (nombre comercial), POLYOX WSR N-12K (nombre comercial), POLYOX WSR 303 (nombre comercial), todos fabricados por Dow Chemical) era el producto compatible con el National Formulary, todos los cuales se usaron en los Ejemplos, Ejemplos comparativos, Ejemplos de referencia y Ejemplos experimentales siguientes.

[Ejemplo comparativo 1]

25 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 1-1 de la forma siguiente.

30 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (LAB-1, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (máquina compacta de formación de comprimidos, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 6,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (110 mg por comprimido).

35 El núcleo de comprimido se colocó en una máquina de recubrimiento de película (DRC-200, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 1-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 114,0 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 1-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	5
D-manitol	76
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	3
croscarmelosa sódica	5
estearato de magnesio	1
Total	110

45 [Tabla 1-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	3,56
óxido de titanio	0,40
óxido férrico rojo	0,04
Total	4,00

[Ejemplo comparativo 2]

Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 2-1 de la forma siguiente.

5 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. El polvo granulado se molió con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclaron en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 13,0 x 7,0 mm para dar núcleos de comprimido (440 mg por comprimido).

15 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 2-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 456,0 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

20 [Tabla 2-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	244
celulosa cristalina	80
hidroxipropilcelulosa	12
croscarmelosa sódica	20
estearato de magnesio	4
Total	440

[Tabla 2-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	14,24
óxido de titanio	1,60
óxido férrico rojo	0,16
Total	16,00

25 **[Ejemplo de referencia 1]**

Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 3-1 de la forma siguiente.

30 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. El polvo granulado se molió con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se añadieron celulosa cristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclaron en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 8,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (220 mg por comprimido).

40 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 3-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 228,0 mg por comprimido).

45

[Tabla 3-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	40
D-manitol	122
celulosa cristalina	40
hidroxipropilcelulosa	6
croscarmelosa sódica	10
estearato de magnesio	2
Total	220

[Tabla 3-2]

5

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	7,12
óxido de titanio	0,80
óxido férrico rojo	0,02
óxido férrico amarillo	0,06
Total	8,00

[Ejemplo 1]

10 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 4-1 de la forma siguiente.

15 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. El polvo granulado se molió con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclaron en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 9,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

20 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 4-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290,2 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

25

[Tabla 4-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	126,2
celulosa cristalina	51
hidroxipropilcelulosa	7,6
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

30

[Tabla 4-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	9,06
óxido de titanio	1,02
óxido férrico rojo	0,10
Total	10,2

[Ejemplo 2]

5 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 5-1 de la forma siguiente.

10 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) y almidón glicolato de sodio, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. El polvo granulado se molió con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se añadió estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclaron en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 8,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (200 mg por comprimido).

15 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 5-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 208 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 5-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
partículas de D-manitol	102
almidón glicolato de sodio	10
hidroxipropilcelulosa	6
estearato de magnesio	2
Total	200

[Tabla 5-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	7,12
óxido de titanio	0,80
óxido férrico rojo	0,08
Total	8,00

[Ejemplo 3]

30 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 6-1 de la forma siguiente.

35 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (LAB-1, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE), aluminometasilicato de magnesio y almidón glicolato de sodio, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Se añadió estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (máquina compacta de formación de comprimidos, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 6,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (110 mg por comprimido).

40

Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 6-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 114,0 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 6-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
partículas de D-manitol	18,8
almidón glicolato de sodio	5
hidroxipropilcelulosa	3
aluminometasilicato de magnesio	2,2
estearato de magnesio	1
Total	110

10

[Tabla 6-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	3,56
óxido de titanio	0,40
óxido férrico rojo	0,04
Total	4,00

[Ejemplo 4]

15 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-1 de la forma siguiente.

En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimó mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

25 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

30

[Tabla 7-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	157,2
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	7,6
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

[Tabla 7-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	9,06
óxido de titanio	1,02
óxido férrico rojo	0,026
óxido férrico amarillo	0,077
Total	10,183

[Ejemplo 5]

5 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 8 de la forma siguiente.

10 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol 6000 y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

15 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 mencionada anteriormente para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 8]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	156
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	7,6
polietilenglicol 6000	1,2
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

[Ejemplo 6]

25 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 9 de la forma siguiente.

30 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una dispersión obtenida mediante la dispersión de monoestearato de glicerol (en lo sucesivo, denominado GMS) en solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

35 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 mencionada anteriormente para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

40

[Tabla 9]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	156
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	7,6
GMS	1,2
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

[Ejemplo 7]

5 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 10 de la forma siguiente.

10 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol 400 y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

15 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 mencionada anteriormente para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 10]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	152,4
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	7,6
polietilenglicol 400	4,8
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

[Ejemplo 8]

25 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 11 de la forma siguiente.

30 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y citrato de trietilo y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

35 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 mencionada anteriormente para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

40

[Tabla 11]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	152,4
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	7,6
citrato de trietilo	4,8
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

[Ejemplo 9]

5 Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 12 de la forma siguiente.

10 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una dispersión obtenida dispersando GMS en solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

15 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 mencionada anteriormente para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 12]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	80
D-manitol	147,2
celulosa cristalina	20
hidroxipropilcelulosa	7,6
GMS	10
croscarmelosa sódica	12,7
estearato de magnesio	2,5
Total	280

25 **[Ejemplo experimental 1]**

Los comprimidos recubiertos con película obtenidos en los Ejemplos comparativos 1, 2, los Ejemplos 1 - 3, 5, 7 - 9 se examinaron para determinar la cantidad de un producto descompuesto del compuesto A (U-2 (6-(4-aminofenil))-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona): tiempo de retención relativo aproximadamente 19 min) y la cantidad total del producto descompuesto. El producto descompuesto se midió extrayendo comprimidos con solución mixta de tampón de fosfato de sodio 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetoneitrilo (4:1) por el procedimiento de HPLC. Las condiciones de ensayo de HPLC se muestran a continuación.

35 Condiciones de ensayo de HPLC

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 230 nm)

40 columna: Intersil ODS-4, 3 μ m, 4,6 mm d.i.X15 cm (GL Sciences Inc.)

temperatura de la columna: temperatura constante cercana a 40°C

ES 2 988 678 T3

fase móvil A: solución mixta de 0,05 mol/l de tampón de fosfato de sodio (pH 2,0)/acetonitrilo (4:1)

fase móvil B: acetonitrilo/0,05 mol/l de tampón de fosfato de sodio (pH 2,0) (3:2)

- 5 alimentación de la fase móvil: La relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B se controló tal como se muestra en la tabla 13.

[Tabla 13]

tiempo (min)	SOLUCIÓN A (%)	SOLUCIÓN B (%)
0 (inyectando)	90	10
45	90	10
90	20	80
90,1	90	10
100	90	10

10

Lapso de tiempo de medición: 90 min

Resultados del ensayo 1

- 15 Los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos comparativos 1, 2, los Ejemplos 1 - 3 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 14.

[Tabla 14]

20

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días				
formulación	porcentaje de contenido del compuesto A en el núcleo del comprimido	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo comparativo 1	4,5	Inicial	0,06	0,23
		60°C 2s	0,37	0,97
Ejemplo comparativo 2	18,2	Inicial	0,09	0,41
		60°C 2s	0,26	0,81
Ejemplo 1	28,6	Inicial	0,10	0,40
		60°C 2s	0,22	0,65
Ejemplo 2	40,0	Inicial	0,09	0,38
		60°C 2s	0,16	0,56
Ejemplo 3	72,7	Inicial	0,04	0,26
		60°C 2s	0,11	0,49

La producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió aumentando el porcentaje de contenido del compuesto A en los comprimidos.

25 Resultados del ensayo 2

El comprimido recubierto con película del Ejemplo 5 se midió para determinar el producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60 °C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 15.

30

[Tabla 15]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días			
formulación	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo 5	Inicial	0,04	0,21
	60°C 2s	0,06	0,21

La producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió añadiendo una sustancia grasa y paraoleosa que tenía un punto de fusión bajo. En particular, se suprimió notablemente la producción de producto descompuesto U-2, que aumenta notablemente cuando no se añade una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo.

5

Resultados del ensayo 3

Los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 7 - 9 antes se midieron para determinar el producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 16.

10

[Tabla 16]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días			
formulación	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo 7	Inicial	0,04	0,22
	60°C 2s	0,06	0,23
Ejemplo 8	Inicial	0,04	0,27
	60°C 2s	0,06	0,28
Ejemplo 9	Inicial	0,04	0,23
	60°C 2s	0,06	0,20

15 La producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió añadiendo una sustancia grasa y paraoleosa diferente que tenía un punto de fusión bajo. En particular, se suprimió notablemente la producción de producto descompuesto U-2, que aumenta notablemente cuando no se añade una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo.

20 **[Ejemplos 10- 12]**

De acuerdo con la formulación de la tabla 17, se mezclaron en un frasco el compuesto A, D-manitol (PEARLITOL 50C, ROQUETTE), hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio para dar un polvo mixto para formar comprimidos. El polvo mixto se comprimió en una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) con un punzón de 9,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (300 mg por comprimido). Los núcleos de comprimido obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

25

[Tabla 17]

30

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)		
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
compuesto A	80	120	220
D-manitol	193	153	53
hidroxipropilcelulosa	9	9	9
almidón glicolato de sodio	15	15	15
estearato de magnesio	3	3	3
Total	300	300	300

[Ejemplo experimental 2]

Los núcleos de comprimido de los Ejemplos 10 - 12 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, mediante el procedimiento de ensayo del Ejemplo experimental 1, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en tabla 18.

35

[Tabla 18]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días				
formulación	porcentaje de contenido del compuesto A en el núcleo del comprimido	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo 10	26,7	Inicial	0,06	0,23
		60°C 2s	0,16	0,47
Ejemplo 11	40,0	Inicial	0,06	0,25
		60°C 2s	0,15	0,45
Ejemplo 12	73,3	Inicial	0,06	0,21
		60°C 2s	0,13	0,37

5 La producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió ajustando el contenido porcentual del compuesto A en las comprimidos a no menos del 26,7%.

[Ejemplos de referencia 2 y 3]

10 De acuerdo con la formulación de la tabla 19, se mezclaron en un frasco el compuesto A, D-manitol (PEARLITOL 50C, ROQUETTE), hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio para dar un polvo mixto para formar comprimidos. El polvo mixto se comprimió en una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) con un punzón de 9,0 mm de ϕ .

[Tabla 19]

15

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)	
	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3
compuesto A	5	20
D-manitol	268	253
hidroxipropilcelulosa	9	9
almidón glicolato de sodio	15	15
estearato de magnesio	3	3
Total	300	300

En los Ejemplos de referencia 2 y 3 que tienen un contenido porcentual de compuesto A del 1,7% y del 6,7%, respectivamente, no se pudo obtener un comprimido que tuviera suficiente dureza como preparación.

20 [Ejemplo comparativo 3, Ejemplos 13 - 15]

25 De acuerdo con la formulación de la tabla 20, se mezclaron en un frasco el compuesto A, partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE), hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio para dar un polvo mixto para formar comprimidos. El polvo mixto se comprimió en una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) con un punzón de 9,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (300 mg por comprimido). Los núcleos de comprimido obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 20]

30

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)			
	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
compuesto A	5	80	120	220
partículas de D-manitol	268	193	153	53
hidroxipropilcelulosa	9	9	9	9
almidón glicolato de sodio	15	15	15	15
estearato de magnesio	3	3	3	3
Total	300	300	300	300

[Ejemplo experimental 3]

Los núcleos de comprimido del Ejemplo comparativo 3 y los Ejemplos 13 - 15 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, mediante el procedimiento de ensayo del Ejemplo experimental 1, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en tabla 21.

5

[Tabla 21]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días				
formulación	porcentaje de contenido del compuesto A en el núcleo del comprimido	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo comparativo 3	1,7	Inicial	0,09	0,43
		60°C 2s	0,41	1,56
Ejemplo 13	26,7	Inicial	0,06	0,26
		60°C 2s	0,14	0,40
Ejemplo 14	40,0	Inicial	0,06	0,25
		60°C 2s	0,11	0,39
Ejemplo 15	73,3	Inicial	0,06	0,20
		60°C 2s	0,11	0,31

10 La producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió usando partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) y ajustando el contenido porcentual del compuesto A en el comprimido a no menos del 26,7%.

[Ejemplos 16- 18]

15

Los núcleos de comprimido de los Ejemplos 16 - 18 que contenían el compuesto A con la composición con las proporciones que se muestran en la tabla 22 se produjeron de la forma siguiente.

20

En concreto, se mezclaron el compuesto A, partículas de D-manitol, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio en un frasco para dar un polvo mixto para formar comprimidos. El polvo mixto se comprimió en una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) con un punzón de 9,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (300 mg por comprimido). Los núcleos de comprimido obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

25

[Tabla 22]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)				
	Ejemplo 10	Ejemplo 13	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
compuesto A	80	80	80	80	80
D-manitol (PEARLITOL 50C; diámetro promedio 30-60 μm)	193	-	-	-	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD; tamaño de partícula promedio 75-150 μm)	-	193	-	-	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 200SD; tamaño de partícula promedio 100-200 μm)	-	-	193	-	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 300DC; tamaño de partícula promedio 270-370 μm)	-	-	-	193	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 400DC; tamaño de partícula promedio 350-450 μm)	-	-	-	-	193
hidroxipropilcelulosa	9	9	9	9	9
almidón glicolato de sodio	15	15	15	15	15
estearato de magnesio	3	3	3	3	3
Total	300	300	300	300	300

[Ejemplo Experimental 4]

5 Los núcleos de comprimido de los Ejemplos 16 - 18 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, mediante el procedimiento de ensayo del Ejemplo experimental 1, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en tabla 23. Los resultados de ensayo de la estabilidad a lo largo de días de los núcleos de comprimido de los Ejemplos 10 y 13 mencionados anteriormente también se muestran en la tabla 23

[Tabla 23]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días				
formulación	porcentaje de contenido del compuesto A en el núcleo del comprimido	conservación	U-2 (%)	producto total descompuesto (%)
Ejemplo 10	26,7	Inicial	0,06	0,23
		60°C 2s	0,16	0,47
Ejemplo 13	26,7	Inicial	0,06	0,26
		60°C 2s	0,14	0,40
Ejemplo 16	26,7	Inicial	0,06	0,24
		60°C 2s	0,14	0,41
Ejemplo 17	26,7	Inicial	0,06	0,26
		60°C 2s	0,20	0,57
Ejemplo 18	26,7	Inicial	0,06	0,28
		60°C 2s	0,18	0,53

10 Cuando se usaron partículas de manitol que tenían diversos tamaños de partícula promedio y el porcentaje de contenido de compuesto A en el comprimido se fijó en 26,7%, la producción del producto descompuesto total y el producto descompuesto U-2 se suprimió extremadamente cuando se usaron partículas de manitol que tenían un tamaño de partícula promedio de 60 - 250 µm.

15 **[Ejemplos 19- 21]**

20 Los núcleos de comprimido de los Ejemplos 19 - 21 que contenían el compuesto A con la composición con las proporciones que se muestran en la tabla 24 se produjeron de la forma siguiente.

25 En concreto, el compuesto A, las partículas de D-manitol, la hidroxipropilcelulosa, el almidón glicolato de sodio y el estearato de magnesio se mezclaron en una botella para dar un polvo mixto para formar comprimidos. El polvo mixto se comprimió en una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) con un punzón de 9,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (300 mg por comprimido). Los núcleos de comprimido obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 24]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)				
	Ejemplo 11	Ejemplo 14	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21
compuesto A	120	120	120	120	120
D-manitol (PERLITOL 50C)	153	-	-	-	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD)	-	153	-	-	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 200SD)	-	-	153	-	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 300DC)	-	-	-	153	-
Partículas de D-manitol (PEARLITOL 400DC)	-	-	-	-	153
hidroxipropilcelulosa	9	9	9	9	9
almidón glicolato de sodio	15	15	15	15	15
estearato de magnesio	3	3	3	3	3
Total	300	300	300	300	300

[Ejemplo experimental 5]

Los núcleos de comprimido de los Ejemplos 19 - 21 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60 °C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 25. Los resultados de ensayo de la estabilidad a lo largo de días de los núcleos de comprimido de los Ejemplos 11 y 14 mencionados anteriormente también se muestran en la tabla 25

[Tabla 25]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días				
formulación	porcentaje de contenido del compuesto A en el núcleo del comprimido	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo 11	40,0	Inicial	0,06	0,25
		60°C 2s	0,15	0,45
Ejemplo 14	40,0	Inicial	0,06	0,25
		60°C 2s	0,11	0,39
Ejemplo 19	40,0	Inicial	0,06	0,26
		60°C 2s	0,13	0,40
Ejemplo 20	40,0	Inicial	0,07	0,41
		60°C 2s	0,19	0,61
Ejemplo 21	40,0	Inicial	0,07	0,41
		60°C 2s	0,16	0,56

Cuando se usaron partículas de manitol que tenían diversos diámetros y el porcentaje de contenido de compuesto A en el comprimido se fijó en 40,0%, la producción del producto descompuesto total y el producto descompuesto U-2 se suprimió extremadamente cuando se usaron partículas de manitol que tenían un tamaño de partícula promedio de 60 - 250 µm.

[Ejemplo 22]

Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 26-1 de la forma siguiente.

En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) y almidón glicolato de sodio, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. El polvo granulado se molió con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se añadió estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclaron en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (máquina compacta de formación de comprimidos, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 6,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (100 mg por comprimido).

Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC200, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 26-2 para dar comprimidos recubiertos con película (aproximadamente 104,0 mg por comprimido).

[Tabla 26-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	40
partículas de D-manitol	51
almidón glicolato de sodio	5
hidroxipropilcelulosa	3
estearato de magnesio	1
Total	100

[Tabla 26-2]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	3,56
óxido de titanio	0,4
óxido férrico rojo	0,04
Total	4,00

[Ejemplo 23]

5 Se produce un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 27 de la forma siguiente.

10 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalientan y se mezclan el compuesto A, partículas de D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) y almidón glicolato de sodio, se pulveriza una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se seca para dar un polvo granulado. El polvo granulado se muele con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se
15 añade estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclan en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprime mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (máquina compacta de formación de comprimidos, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7,0 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (125 mg por comprimido).

[Tabla 27]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	50
partículas de D-manitol	63,75
almidón glicolato de sodio	6,25
hidroxipropilcelulosa	3,75
estearato de magnesio	1,25
Total	125

[Ejemplos 24- 29]

20 Los núcleos de comprimido de los Ejemplos 24 - 29 que contenían el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en las Tablas 28-1 y 28-2 se produjeron de la forma siguiente.

25 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol 6000 y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se
30 comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido).

35 Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (Freund Corporation, HC-LABO-20), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 7-2 mencionada anteriormente para dar comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 24 - 29 (aproximadamente 290 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 28-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)			
	Ejemplo 4	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 5
compuesto A	80	80	80	80
D-manitol	157,2	156,9	156,6	156
celulosa cristalina	20	20	20	20
hidroxipropilcelulosa	7,6	7,6	7,6	7,6
polietilenglicol 6000	0	0,3	0,6	1,2
croscarmelosa sódica	12,7	12,7	12,7	12,7
estearato de magnesio	2,5	2,5	2,5	2,5
Total	280	280	280	280

[Tabla 28-2]

5

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)			
	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29
compuesto A	80	80	80	80
D-manitol	154,4	152,4	148,8	143,2
celulosa cristalina	20	20	20	20
hidroxipropilcelulosa	7,6	7,6	7,6	7,6
polietilenglicol 6000	2,8	4,8	8,4	14,0
croscarmelosa sódica	12,7	12,7	12,7	12,7
estearato de magnesio	2,5	2,5	2,5	2,5
Total	280	280	280	280

[Ejemplo experimental 6]

10 Los comprimidos recubiertos con película de los Ejemplos 24 - 29 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, mediante el procedimiento de ensayo descrito en el Ejemplo experimental 1, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 29. Además, el comprimido recubierto con película mencionado anteriormente del Ejemplo 4 se midió para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, mediante un procedimiento similar, y los resultados del producto descompuesto total y U -2 se muestran en la tabla 29. Los resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días del comprimido recubierto con película del Ejemplo 5 mencionado anteriormente también se muestran en la Tabla 29.

15

[Tabla 29]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días			
Ejemplo (contenido (% en peso) de PEG en el núcleo de comprimido)	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo 4 (0%)	Inicial	0,04	0,23
	60°C 2s	0,16	0,43
Ejemplo 24 (0,1% en peso)	Inicial	0,04	0,24
	60°C 2s	0,12	0,33
Ejemplo 25 (0,2% en peso)	Inicial	0,04	0,25
	60°C 2s	0,08	0,27
Ejemplo 5 (0,4% en peso)	Inicial	0,04	0,21
	60°C 2s	0,06	0,21
Ejemplo 26 (1% en peso)	Inicial	0,07	0,26
	60°C 2s	0,11	0,32
Ejemplo 27 (1,7% en peso)	Inicial	0,04	0,27
	60°C 2s	0,06	0,33
Ejemplo 28 (3% en peso)	Inicial	0,07	0,31
	60°C 2s	0,12	0,39
Ejemplo 29 (5% en peso)	Inicial	0,07	0,35
	60°C 2s	0,15	0,54

5 La producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió notablemente en un comprimido estableciendo un porcentaje de contenido de PEG, que es una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo (particularmente, PEG 6000) al 0,2 - 1,7% en peso (preferentemente el 0,2 - 0,4% en peso) con respecto al núcleo del comprimido.

10 **[Ejemplo de referencia 4, Ejemplos 30 - 34]**

Los núcleos de comprimido que contenían el compuesto A con la composición con las proporciones que se muestran en las tablas 30-1 y 30-2 se produjeron de la forma siguiente.

15 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (MP-01, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secó para dar un polvo granulado. Se añadieron croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y, en los Ejemplos 30 - 34, polietilenglicol con diversos pesos moleculares promedio (en concreto, polietilenglicol 6000 (peso molecular promedio: 7300-9300), POLYOX WSR N-10 (peso molecular promedio: 100.000), POLYOX WSR N-205 (peso molecular promedio: 600000), POLYOX WSR N-12K (peso molecular promedio: 1.000.000), POLYOX WSR 303 (peso molecular promedio: 7.000.000)) al polvo granulado obtenido y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió con una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., máquina compacta de formación de comprimidos) con un punzón de 9 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (280 mg por comprimido, Ejemplo de referencia 4) y (284,8 mg, Ejemplos 30 - 34).

25 Los núcleos de comprimido obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

[Tabla 30-1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)		
	Ejemplo de Referencia 4	Ejemplo 30	Ejemplo 31
compuesto A	80	80	80
D-manitol	157,2	157,2	157,2
celulosa cristalina	20	20	20
hidroxipropilcelulosa	7,6	7,6	7,6
croscarmelosa sódica	12,7	12,7	12,7
polietilenglicol 6000	-	4,8	-
POLYOX WSR N-10	-	-	4,8
POLYOX WSR N-205	-	-	-
POLYOX WSR N-12K	-	-	-
POLYOX WSR 303	-	-	-
estearato de magnesio	2,5	2,5	2,5
Total	280	284,8	284,8

[Tabla 30-2]

5

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)		
	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34
compuesto A	80	80	80
D-manitol	157,2	157,2	157,2
celulosa cristalina	20	20	20
hidroxipropilcelulosa	7,6	7,6	7,6
croscarmelosa sódica	12,7	12,7	12,7
polietilenglicol 6000	-	-	-
POLYOX WSR N-10	-	-	-
POLYOX WSR N-205	4,8	-	-
POLYOX WSR N-12K	-	4,8	-
POLYOX WSR 303	-	-	4,8
estearato de magnesio	2,5	2,5	2,5
Total	284,8	284,8	284,8

[Ejemplo Experimental 7]

10

Los núcleos de comprimido obtenidos en las tablas 30-1 y 30-2 se midieron para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60°C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 31.

[Tabla 31]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días			
Ejemplo	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo de referencia 4 (comprimido que no contiene PEG)	Inicial	0,06	0,24
	60°C 2s	0,20	0,50
Ejemplo 30 (peso molecular promedio de PEG: 7300- 9300)	Inicial	0,05	0,26
	60°C 2s	0,09	0,37
Ejemplo 31 (peso molecular promedio de PEG: 100.000)	Inicial	0,05	0,24
	60°C 2s	0,12	0,31
Ejemplo 32 (peso molecular promedio de PEG: 600.000)	Inicial	0,05	0,19
	60°C 2s	0,17	0,40
Ejemplo 33 (peso molecular promedio de PEG: 1000000)	Inicial	0,05	0,19
	60°C 2s	0,17	0,40
Ejemplo 34 (peso molecular promedio de PEG: 700000)	Inicial	0,05	0,18
	60°C 2s	0,17	0,41

5 En un comprimido que contenía PEG, se suprimió la producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2, en cada caso derivado del compuesto A. En particular, en un comprimido que contenía PEG con un peso molecular promedio de 7300 - 9300, o 100.000, se suprimió notablemente la producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2.

10 **[Ejemplo 35]**

Se produjo un núcleo de comprimido que contenía el compuesto A con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 32-1 de la forma siguiente.

15 En concreto, en un granulador/secador de lecho fluidizado (FD-5S, Powrex Corporation), se precalentaron y se mezclaron el compuesto A, D-manitol y celulosa cristalina, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol 6000 y se secó la mezcla para dar un polvo granulado. El polvo granulado se molió con una máquina de moler (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo molido. Se añadieron croscarmelosa sódica y estearato de magnesio al polvo molido obtenido y se mezclaron en una máquina mezcladora (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) para dar un polvo mixto. El polvo mixto se comprimió mediante una máquina rotatoria de formación de comprimidos (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 12,0 x 8,4 mm de ϕ para dar núcleos de comprimido (420 mg por comprimido).

25 El núcleo de comprimido se colocó en una máquina de recubrimiento de película (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento de película con una composición con las proporciones que se muestran en la tabla 32-2 y el comprimido se recubrió con una cantidad traza de cera de carnauba (0,012 mg por comprimido) para dar un comprimido recubierto con película (aproximadamente 435 mg por comprimido). Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se colocaron en un frasco de vidrio, que se cerró herméticamente y se conservó a 60°C durante 2 semanas.

30 [Tabla 32- 1]

aditivo	cantidad en la formulación (mg/comprimido)
compuesto A	120
D-manitol	234
celulosa cristalina	30
hidroxipropilcelulosa	11,4
polietilenglicol 6000	1,8
croscarmelosa sódica	19,05
estearato de magnesio	3,75
Total	420

[Tabla 32-2]

aditivo	cantidad de formulación (mg/comprimido)
hipromelosa	13,5
óxido de titanio	1,5
óxido férrico rojo	0,15
Total	15,15

[Ejemplo experimental 8]

5

El comprimido recubierto con película del Ejemplo 35 se midió para determinar un producto descompuesto antes de la conservación y después de la conservación a 60 °C durante 2 semanas, y los resultados del producto descompuesto total y U-2 se muestran en la tabla 33.

10

[Tabla 33]

Resultados del ensayo de estabilidad a lo largo de los días			
formulación	conservación	U-2 (%)	producto descompuesto total (%)
Ejemplo 35	Inicial	0,06	0,25
	60°C 2s	0,07	0,23

15

A partir de los resultados de este ensayo, se evidenció que, incluso cuando la cantidad total del núcleo de comprimido es de 420 mg, la producción del producto descompuesto total y del producto descompuesto U-2 se suprimió al añadir una sustancia grasa y paraoleosa que tiene un punto de fusión bajo (particularmente, polietilenglicol) al núcleo del comprimido.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende:

5 (i) no menos del 25% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma; y

(ii) partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 µm.

10 2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 250 µm.

3. El comprimido según la reivindicación 2, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 70 - 200 µm.

15 4. El comprimido según la reivindicación 3, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 75 - 150 µm.

20 5. El comprimido según la reivindicación 4, en el que las partículas de D-manitol tienen un tamaño de partícula promedio de 80 - 150 µm.

6. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende no menos del 35% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.

25 7. El comprimido según la reivindicación 6, que comprende no menos del 40% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.

30 8. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende no más del 80% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.

35 9. El comprimido según la reivindicación 8, que comprende no más del 75% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma.

40 10. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además el 0,5 - 20% en masa de un aglutinante, en el que el aglutinante es preferentemente hidroxipropilcelulosa.

11. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además el 1 - 20% en masa de un disgregante, en el que el disgregante es preferentemente croscarmelosa sódica o almidón glicolato de sodio.

45 12. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además el 0,1 - 5% en masa de un lubricante, en el que el lubricante es preferentemente estearato de magnesio.

13. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

50 a) 40 mg de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, 51 mg de partículas de D-manitol, 5 mg de almidón glicolato de sodio, 3 mg de hidroxipropilcelulosa y 1 mg de estearato de magnesio;

55 b) 80 mg de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, 102 mg de partículas de D-manitol, 10 mg de almidón glicolato de sodio, 6 mg de hidroxipropilcelulosa y 2 mg de estearato de magnesio; o

60 c) 120 mg de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, 153 mg de partículas de D-manitol, 15 mg de almidón glicolato de sodio, 9 mg de hidroxipropilcelulosa y 3 mg de estearato de magnesio.

14. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido está recubierto con película, opcionalmente en el que el recubrimiento de película comprende una base de recubrimiento y un aditivo de recubrimiento.

65 15. El comprimido según la reivindicación 14, en el que la base de recubrimiento se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilhidroxietilcelulosa.

16. El comprimido según la reivindicación 14 o 15, en el que el aditivo de recubrimiento se selecciona de entre agentes de protección frente a la luz, fluidizantes, colorantes, plastificantes y ácidos orgánicos.
- 5 17. El comprimido según la reivindicación 16, en el que el agente de protección frente a la luz es óxido de titanio.
18. El comprimido según la reivindicación 16 o 17, en el que el colorante se selecciona de entre óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.
- 10 19. Un procedimiento para estabilizar N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma en un comprimido, que comprende añadir:
- 15 (i) no menos del 25% en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma; y
- (ii) partículas de D-manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 µm.
- 20 20. Un procedimiento para fabricar el comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, comprendiendo el procedimiento:
- 25 1) mezclar N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal de la misma con partículas de D manitol que tienen un tamaño de partícula promedio de 60 - 500 um, y opcionalmente un disgregante;
- 30 2) granular la mezcla de la etapa 1) pulverizando mientras una solución obtenida disolviendo o dispersando un aglutinante en un disolvente o medio dispersante;
- 3) secar y opcionalmente tamizar una mezcla de la etapa 2) para dar un polvo granulado o un polvo tamizado;
- 4) opcionalmente añadir un lubricante al polvo granulado o al polvo tamizado de la etapa 3) y mezclar;
- 5) formar comprimidos para proporcionar un núcleo de comprimido; y
- 35 6) opcionalmente pulverizar una solución de recubrimiento de película sobre el núcleo de comprimido de la etapa 5) para proporcionar un comprimido recubierto de película.