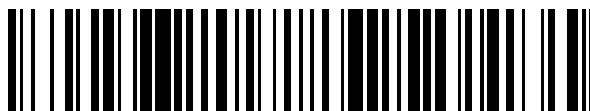


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 034**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2010 PCT/JP2010/060261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10789543 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2444087**

54 Título: **Composición farmacéutica con solubilidad mejorada**

30 Prioridad:

18.06.2009 JP 2009145112

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

10.03.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi- Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KAMADA, MAKOTO;
KIDOKORO, MOTONORI y
SEKIGUCHI, GAKU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 605 034 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica con solubilidad mejorada

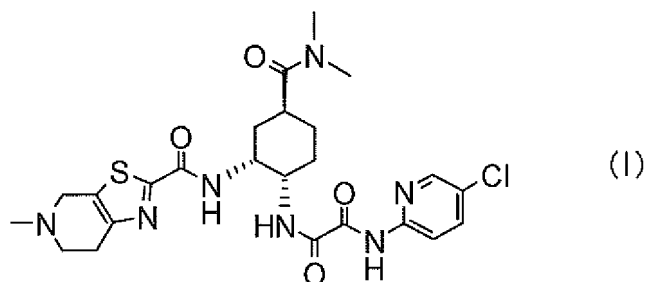
Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que está mejorada en sus propiedades de disolución, que contiene un compuesto que presenta un efecto inhibitorio en el factor X de coagulación de la sangre activado, y que es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades tromboticas.

Antecedentes de la técnica

La N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida representada por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 1]



o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un solvato de la misma (en la presente memoria, el compuesto representado por la fórmula (I) al que se hace referencia como compuesto I, y el compuesto I, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y solvatos del mismo también al que se hace referencia colectivamente como compuesto I, etc.) se sabe que presenta un potente efecto inhibidor en el factor X de coagulación de la sangre activado (factor X activado; de aquí en adelante, al que también se hace referencia como FXa en la presente memoria) y es útil como medicamento farmacéutico, en particular, un inhibidor del factor X de coagulación de la sangre activado (de aquí en adelante, al que también se hace referencia como inhibidor FXa o anti-FXa en la presente memoria) y/o un agente para la prevención y/o tratamiento de trombosis o embolismo (Documento de Patente 1 a 4).

El compuesto I es un compuesto básico que presenta una solubilidad favorable en una solución acuosa fuertemente ácida, pero una solubilidad reducida en una solución acuosa neutra (por ejemplo, un tampón neutro). Una composición farmacéutica que contiene el compuesto I, etc. como principio activo también presenta propiedades de disolución pobres del compuesto 1, etc. en una solución acuosa neutra. Un procedimiento que comprende recubrir una composición que contiene el compuesto I, etc. con uno o dos o más agentes de recubrimiento seleccionados de un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de ácido acrílico y un sacárido se conoce como un procedimiento para la mejora de las propiedades de disolución del compuesto I, etc. en la región neutra de una composición farmacéutica sólida que contiene el compuesto I, etc. como principio activo (Documento de Patente 4). El Documento de Patente 4 desvela una composición farmacéutica en la que el contenido del compuesto I es del 15 % en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Lista de citas

Documento de Patente

Documento de Patente 1: WO 2003/000657

Documento de Patente 2: WO 2003/000680

Documento de Patente 3: WO 2003/016302

Documento de Patente 4: WO 2008/129846

Sumario de la invención**Problema técnico**

Un objeto de la presente invención es encontrar un procedimiento nuevo para mejorar las propiedades de disolución en la región neutra de una composición farmacéutica que contiene el compuesto I, etc. y de este modo proporcionar una composición farmacéutica sólida que contiene el compuesto I, etc. como principio activo y que tiene propiedades de disolución favorables en la región neutra.

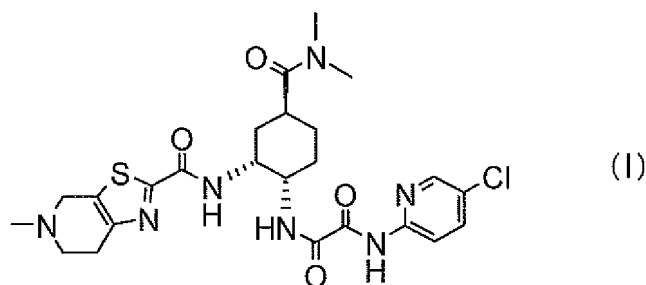
Solución al problema

Como resultado de la realización de estudios cuidadosos, los presentes inventores han encontrado que, sorprendentemente, la tasa de disolución del compuesto I, etc. de una composición farmacéutica puede mejorarse de manera drástica mediante un procedimiento muy simple de ajuste de la proporción del compuesto I, etc. en la composición farmacéutica. En base a este descubrimiento, se ha completado la presente invención.

De manera específica, la presente invención se refiere a:

[1] una composición farmacéutica sólida que contiene N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida representada por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 2]



o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un solvato de la misma, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) es del 0,5 % en peso o más y de menos del 10 % en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica, y en la que la forma de dosificación es un comprimido;

[2] la composición farmacéutica de acuerdo con [1], en la que la composición farmacéutica contiene el compuesto representado por la fórmula (I) al 0,5 % en peso o más y 5 % en peso o menos con respecto al peso total de la composición farmacéutica;

[3] la composición farmacéutica de acuerdo con [1], en la que el comprimido tiene una densidad de 1,2 mg/mm³ a 1,4 mg/mm³;

(4) la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de [1] a (3), en la que la composición farmacéutica contiene adicionalmente un alcohol de azúcar y un aditivo de hinchamiento en agua como excipientes;

(5) la composición farmacéutica de acuerdo con (4), en la que el alcohol de azúcar es D-manitol o eritritol, y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina;

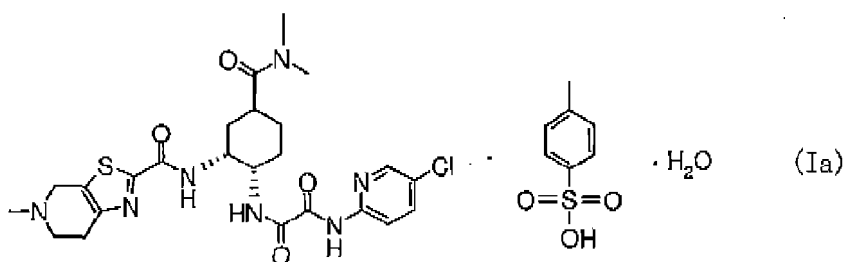
(6) la composición farmacéutica de acuerdo con (5), en la que el alcohol de azúcar es D-manitol, y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado;

(7) la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de [1] a (6), que se recubre con uno o más agentes de recubrimiento seleccionados de un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de acrilato, o un sacárido;

(8) la composición farmacéutica de acuerdo con (7), en la que los agentes de recubrimiento son una o más especies seleccionadas del grupo que comprende hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, povidona, resina de acetato vinilo, dietilaminoacetato de polivinil acetal, dispersión de copolímero de aminoalquil metacrilato RS, de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, sacarosa y manitol;

(9) la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de [1] a (8), en la que el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo es monohidrato de p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida representado por la siguiente fórmula (Ia):

[Fórmula 3]



Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto I, etc. y que tiene unas propiedades de disolución favorables en el intervalo neutro.

Breve descripción de los dibujos

5 [Figura 1] La Figura 1 es un diagrama que muestra las propiedades de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para los comprimidos que tienen las formulaciones A a D. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I, y el eje horizontal muestra el tiempo (min). La barra en cada valor representa la desviación estándar.

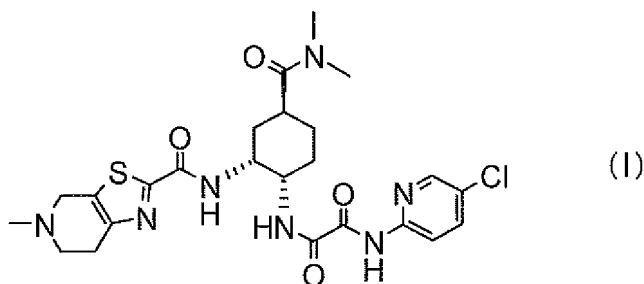
10 [Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que muestra las propiedades de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para los comprimidos que tienen formulaciones E y B. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I, y el eje horizontal muestra el tiempo (min). La barra en cada valor representa la desviación estándar.

15 [Figura 3] La Figura 3 es un diagrama que muestra las propiedades de disolución del compuesto I en el intervalo neutro para los comprimidos que tienen formulaciones F, E y G. El eje vertical muestra la cantidad de disolución del compuesto I, y el eje horizontal muestra el tiempo (min). La barra en cada valor representa la desviación estándar.

Descripción de las realizaciones

La N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (compuesto I) representada por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 4]



se denomina edoxaban (N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamido)ciclohexil]oxamida) como Denominación Común Internacional, (DCI).

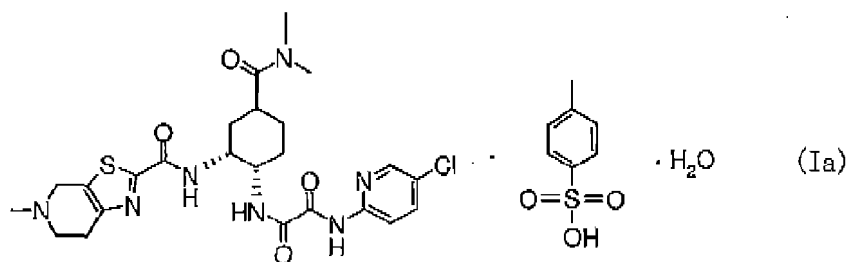
25 El compuesto I puede ser un solvato (incluyendo hidratos) o puede ser una sal farmacológicamente aceptable o un solvato (incluyendo hidratos) de la sal.

Los ejemplos de la sal del compuesto I incluyen hidrocloreuro, sulfato, hidrobromuro, citrato, hidroyoduro, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, p-toluensulfonato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

30 La sal del compuesto I es preferentemente hidrocloreuro, metanosulfonato, o p-toluensulfonato, en particular preferentemente p-toluensulfonato.

Los ejemplos preferibles del compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo pueden incluir los siguientes compuestos: N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida; hidrocloreuro de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida; p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida y monohidrato de p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida (de aquí en adelante, al que también se hace referencia como compuesto Ia) representado por la siguiente fórmula (Ia):

[Fórmula 5]



El compuesto I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo pueden producirse por un procedimiento descrito en los Documentos de Patente 1 a 4 o un procedimiento equivalente a ellos.

La eficacia y seguridad de las composiciones farmacéuticas para la administración oral tales como comprimidos está influenciada en gran medida por las propiedades de disolución del/los principio/s activo/s. Por lo tanto, los criterios relativos a las propiedades de disolución se definen en cada país. Por ejemplo, en Japón, Estados Unidos y Europa, la farmacopea especifica un procedimiento para un ensayo de disolución. En el ensayo de disolución, se usan diversos medios de disolución (de aquí en adelante, a los que también se hace referencia como soluciones de ensayo o soluciones de elución). Estos medios de disolución se ajustan a un intervalo de pH de 1 a 8. Por ejemplo, los medios de disolución fuertemente ácidos (por ejemplo, el primer fluido de JP descrito en la Farmacopea Japonesa y soluciones de ácido clorhídrico 0,1 N), medios de disolución de pH 3 a 5 (por ejemplo, tampones ácido acético-acetato de sodio y el tampón McIlvaine), medios de disolución de pH 6,8 (por ejemplo, el segundo fluido de JP descrito en la Farmacopea Japonesa y tampones fosfato de pH 6,8) y el agua se muestran como los medios de disolución especificados por la farmacopea o similar de cada país. Se requieren las preparaciones para la administración oral que tienen las propiedades de disolución favorables en los ensayos de disolución usando estos medios de disolución.

El compuesto I es un compuesto básico que presenta una solubilidad favorable en una solución acuosa fuertemente ácida, pero una solubilidad reducida en una solución acuosa neutra (tampón neutro, etc.). Una composición farmacéutica que contiene el compuesto I, etc. también presenta unas propiedades de disolución pobres del compuesto I, etc. en una solución acuosa con pH neutro. Una de las características de la presente invención es aumentar la tasa de disolución del compuesto I, etc. de una composición farmacéutica para una administración oral que contiene el compuesto I, etc. en el intervalo neutro ajustando la proporción del compuesto I, etc. en la composición farmacéutica. De manera específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida para la administración oral en la que el compuesto I, etc. está contenido a una proporción en un cierto intervalo en la composición farmacéutica. De manera específica, en un ensayo de disolución llevado a cabo a 50 rpm mediante el procedimiento con paletas en un medio de disolución de pH 6,8, el comprimido de la presente invención que contiene el compuesto I, etc., al 0,5 % en peso o más y menos del 10 % en peso, calculado en términos del compuesto I, ha presentado unas propiedades de disolución más favorables que el porcentaje medio de disolución de un comprimido que contiene el compuesto I, etc. al 10 % en peso o más, calculado en términos del compuesto I. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se ha mejorado en términos de la variación en la disolución del compuesto I, etc. entre las preparaciones (por ejemplo, comprimidos).

La cantidad del compuesto I contenida en la composición farmacéutica es de menos del 10 % en peso como límite superior y es del 0,5 % en peso o más, más preferentemente del 1 % en peso o más, 2 % en peso o más, 2,5 % en peso o más, 3 % en peso o más, 4 % en peso o más, o 5 % en peso o más como límite inferior con respecto al peso total de la composición farmacéutica. En la presente memoria, la "cantidad de compuesto I contenida en la composición farmacéutica" se refiere al peso de una forma libre del compuesto representado por la fórmula (I). Para la composición farmacéutica que contiene la sal farmacológicamente aceptable de una forma libre del compuesto representado por la fórmula (I) o el solvato de la misma como principio activo, el peso de la sal farmacológicamente aceptable o el solvato de la misma se convierten al de la forma libre, y la composición farmacéutica forma una parte de la presente invención cuando la proporción de este peso convertido a la composición farmacéutica completa cae en el intervalo descrito anteriormente. Por ejemplo, 40,4 mg del compuesto la se convierten a 30 mg como el peso de la forma libre. Por lo tanto, 300 mg (peso total) de la composición farmacéutica que contiene 40,4 mg del compuesto la como principio activo se calcula como que contiene el 10 % en peso del compuesto I.

La cantidad del compuesto I, etc. contenida en una unidad de la composición farmacéutica (por ejemplo, comprimido o cápsula) es normalmente de 1 a 100 mg, preferentemente de 5 a 100 mg, más preferentemente de 5 a 75 mg, incluso más preferentemente de 15 a 60 mg, en términos de la forma libre del compuesto I.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica sólida para la administración oral que contiene el compuesto I, etc. en la proporción descrita anteriormente, en la que la composición farmacéutica se recubre con agentes de recubrimiento.

La composición farmacéutica sólida para la administración oral de la presente invención que contiene el compuesto I, etc. y los agentes de recubrimiento no se limita a las preparaciones sólidas recubiertas tales como comprimidos recubiertos y abarca diversas preparaciones sólidas que comprenden agentes de recubrimiento. Por ejemplo, también se incluye en la presente invención una preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., en la que los agentes de recubrimiento se formulan en forma de matriz en la preparación sólida.

Los ejemplos de los agentes de recubrimiento pueden incluir agentes de recubrimiento empleados generalmente en la fabricación farmacéutica para los comprimidos y gránulos recubiertos con ellos. Preferentemente, el agente de recubrimiento tiene una baja solubilidad en el intervalo de pH en el intestino. De manera específica, se prefiere en general un agente de recubrimiento que es difícil de disolver en el intervalo de pH en el intestino, comparado con un agente de recubrimiento entérico.

Los ejemplos específicos de los agentes de recubrimiento preferidos incluyen los siguientes:

- (1) derivados de celulosa tales como hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa), hidroxipropil celulosa, etil celulosa y metil celulosa;
- (2) compuestos de polivinilo tales como alcohol polivinílico, povidona (polivinilpirrolidona), dietilaminoacetato de polivinil acetal y un resina de acetato de polivinilo;
- (3) derivados de acrilato tales como una dispersión de copolímero de aminoalquil metacrilato RS y de copolímero de acrilato etilo-metacrilato metilo; y
- (4) sacáridos (incluyendo alcoholes de azúcares) tales como sacarosa y manitol, que se usan como agentes de recubrimiento de azúcar. Estos agentes de recubrimiento pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más especies. El agente de recubrimiento hipromelosa o basado en hipromelosa incluye especies tales como hipromelosa 2208, hipromelosa 2906 e hipromelosa 2910 que tienen diferentes viscosidades (mPa s). Estas especies que tienen diferentes viscosidades pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más especies.

Entre estos, se prefieren una o más especies seleccionadas del grupo que consiste en derivados de celulosa (hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, metil celulosa o hidroxipropil celulosa); compuestos de polivinilo (alcohol polivinílico, povidona, resina de acetato de polivinilo, o dietilaminoacetato de polivinil acetal); derivados de acrilato (una dispersión de copolímero de aminoalquil metacrilato RS y de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo); y sacáridos (incluyendo alcoholes de azúcares) (sacarosa y manitol).

De estos, se prefieren más una o más especies seleccionadas de entre los derivados de celulosa y los compuestos de polivinilo. Aún se prefieren más una o más especies seleccionadas de entre hipromelosa, etil celulosa y alcohol polivinílico. Entre estas, se prefiere particularmente hipromelosa.

En la presente invención, el agente de recubrimiento ya mencionado y otros aditivos requeridos para la preparación de una suspensión de recubrimiento (por ejemplo, un plastificante) pueden incorporarse en combinación en la composición. Los ejemplos de los aditivos requeridos para la preparación de una suspensión de recubrimiento (por ejemplo, un plastificante) incluyen Macrogols (polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de 1.000 a 35.000) tales como Macrogol 1000, Macrogol 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 8000, Macrogol 20000 y Macrogol 35000; éster de ácido graso con glicerina; éster de ácido graso con sacarosa; aceite de ricino; citrato de trietilo; triacetina; o talco. Los agentes de recubrimiento ya mencionados pueden contener adicionalmente el agente colorante que se menciona a continuación, y la mezcla puede incorporarse en la composición farmacéutica de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención contienen del 0,5 al 20 % en peso, preferentemente del 1,0 al 15 % en peso, más preferentemente del 1,5 al 10 % en peso de los agentes de recubrimiento.

En la presente invención, la preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., puede recubrirse con el agente de recubrimiento ya mencionado a través de un procedimiento de recubrimiento ampliamente conocido para el recubrimiento de la preparación sólida. No se impone una limitación particular en el procedimiento de recubrimiento, y por ejemplo, puede emplearse un procedimiento de recubrimiento por pulverización en el que una solución/dispersión del agente de recubrimiento se pulveriza sobre una preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., por medio de un recubridor de lecho fluidizado o un recubrimiento en pailas, un procedimiento de recubrimiento por inmersión en el que una preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., se sumerge en una suspensión de recubrimiento; y un procedimiento de recubrimiento seco que emplea el impacto en un flujo de gas. La preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., que no se ha sometido al procedimiento de recubrimiento puede producirse a través de un procedimiento convencionalmente conocido.

Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede producirse mediante la preparación de una preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., como principio farmacéuticamente activo a través de un procedimiento conocido y, a continuación recubrir dicha preparación sólida preparada de este modo con un agente de recubrimiento.

No se impone una limitación particular en la preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., que no se haya sometido al procedimiento de recubrimiento. Sin embargo, se describirán a continuación las realizaciones preferidas.

Los excipientes usados en la producción de la preparación sólida tales como un comprimido no se limitan de manera particular, y pueden usarse los excipientes normalmente usados por los expertos en la materia.

Los ejemplos preferibles de los excipientes incluyen un alcohol de azúcar, un aditivo de hinchamiento en agua, y su combinación.

- 5 El alcohol de azúcar preferentemente es manitol, eritritol, o xilitol, o similares, en particular preferentemente manitol.

El aditivo de hinchamiento en agua empleado en la presente invención significa un aditivo para los productos farmacéuticos que se expande con agua añadida a él. Los ejemplos del aditivo de hinchamiento en agua en la presente invención incluyen excipientes y bases que tienen capacidad de hinchamiento en agua. Los ejemplos específicos del aditivo de hinchamiento en agua incluyen almidón pregelatinizado, almidón gelatinizado, celulosa cristalina, carboximetil almidón sódico, carmelosa (carboximetil celulosa), carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica (croscarmelosa celulosa sódica), lecitina de soja, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polvo de tragacanto y bentonita. Estos aditivos de hinchamiento en agua pueden emplearse individualmente o en combinación de dos o más especies.

- 10 Entre estos aditivos de hinchamiento en agua, se prefieren el almidón pregelatinizado y la celulosa cristalina, siendo el más preferible el almidón pregelatinizado. Como celulosa cristalina, se prefiere particularmente Ceolus (fabricado por Asahi Kasei Corp.). Como almidón pregelatinizado, se prefiere particularmente PCS (fabricado por Asahi Kasei Corp.) o Starch 1500 (fabricado por Colorcon Japan Ltd.).

- 20 Puede añadirse a la composición de la presente invención, un excipiente soluble en agua además de los alcoholes de azúcares. Los ejemplos del excipiente soluble en agua incluyen: fructosa, sacarosa purificada, sacarosa, gránulos esféricos de sacarosa purificada, lactosa, lactosa anhidra, gránulos esféricos de sacarosa almidón, almidón semidigerido, glucosa, glucosa hidratada, azúcar en polvo, pululano y β -ciclodextrina. Aparte de los sacáridos, los ejemplos adicionales incluyen ácido aminoetilsulfónico, polvo de jarabe de maltosa, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, glicina, gluconato de calcio, L-glutamina, ácido tartárico, hidrogenotartrato de potasio, carbonato de amonio, dextrano 40, dextrina, lactato de calcio, povidona, Macrogol (polietilenglicol) 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, ácido cítrico anhidro, ácido DL-málico, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio y dihidrogenofosfato de sodio.

El excipiente soluble en agua se selecciona preferentemente de sacáridos. Los ejemplos específicos incluyen sacarosa purificada, sacarosa, lactosa, gránulos de lactosa, glucosa, glucosa hidratada, azúcar en polvo, o pululan. De estos, se prefiere aún más la lactosa.

- 30 La preparación sólida que contiene el compuesto I, etc., preferentemente contiene un alcohol de azúcar en una cantidad del 0,01 al 99,0 % en peso, preferentemente del 20 al 80 % en peso, más preferentemente del 40 al 60 % en peso. También, la preparación sólida que contiene el compuesto I preferentemente contiene un aditivo de hinchamiento en agua en una cantidad del 0,01 al 90 % en peso, preferentemente del 0,01 al 80 % en peso, más preferentemente del 5 al 50 % en peso.

- 35 En el caso donde la preparación sólida contiene el aditivo de hinchamiento en agua y el alcohol de azúcar ya mencionados, la relación de aditivo de hinchamiento en agua a alcohol de azúcar en la preparación es preferentemente de 0,05 a 50 partes en peso (alcohol de azúcar) a 1 parte en peso (aditivo de hinchamiento en agua), más preferentemente de 1 a 10 partes en peso (alcohol de azúcar), en particular preferentemente de 1,5 a 4 partes en peso (alcohol de azúcar).

- 40 Además de la combinación del alcohol de azúcar y el aditivo de hinchamiento en agua ya mencionados, la composición farmacéutica que contiene el compuesto I, etc., puede contener adicionalmente un excipiente insoluble en agua, un desintegrante, un aglutinante, un agente de fluidificación, un lubricante, un agente colorante, un agente de pulido, etc., siempre y cuando no se afecten los efectos de la presente invención.

- 45 Los ejemplos del excipiente insoluble en agua incluyen ácido L-aspártico, ácido alginico, carmelosa sódica, dióxido de silicio hidratado, crospovidona, glicerofosfato de calcio, aluminato silicato de magnesio, silicato de calcio, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, polvo de celulosa, silicato de aluminio sintético, silicato de aluminio sintético/hidroxipropil almidón/celulosa cristalina, harina, almidón de trigo, harina de germen de trigo, aceite de germen de trigo, polvo de arroz, almidón de arroz, ftalato acetato de celulosa, óxido de titanio, óxido de magnesio, aminoacetato de dihidroxialuminio, fosfato terciario de calcio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, silicato de aluminio natural, almidón de maíz, almidón de maíz granulado, almidón de patata, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, hidrogenofosfato de calcio anhidro, hidrogenofosfato de calcio granulado anhidro, o dihidrogenofosfato de calcio. De estos, se prefieren como excipiente insoluble en agua celulosa o polvo de celulosa cristalina.

- 55 Los ejemplos del desintegrante incluyen ácido adípico, ácido alginico, almidón gelatinizado, carboximetil almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, dióxido de silicio hidratado, citrato de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, ftalato acetato de celulosa, estearato de calcio, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón

de maíz, polvo de tragacanto, almidón de patata, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropil almidón, almidón pregelatinizado, fumarato monosódico, povidona, ácido cítrico anhidro, metil celulosa, o dihidrogenofosfato de calcio. De estos, se prefieren como desintegrante crospovidona o carboximetil almidón sódico.

Los ejemplos del aglutinante incluyen polvo de jarabe de maltosa, goma arábica, polvo de goma arábica, alginato de sodio, éster de propilenglicol con alginato, polvo de gelatina hidrolizada, ácido silícico anhidro ligero-almidón hidrolizado, fructosa, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, dióxido de silicio hidratado, polvo de agar, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropil celulosa que contiene ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, polivinilpirrolidona de alto peso molecular, copolidona, harina de trigo, almidón de trigo, harina de arroz, almidón de arroz, resina de acetato de polivinilo, ftalato acetato de celulosa, dioctil sulfosuccinato de sodio, aminoacetato de dihidroxialuminio, tartrato de sodio potasio, agua, éster de ácido graso con sacarosa, gelatina purificada, sacarosa purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, tragacanto, polvo de tragacanto, lactosa, glicerina concentrada, sacarosa, almidón de patata, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, hidroxipropilmetilcelulosa 2208, hidroxipropilmetilcelulosa 2906, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, ácido fumárico, mezclas de ácido fumárico-ácido esteárico-dietilaminoacetato de polivinil acetal-hidroxipropilmetil celulosa 2910, pululano, povidona, alcohol polivinílico (producto completamente saponificado), alcohol polivinílico (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 20000, D-manitol, o metilcelulosa.

Los ejemplos del agente de fluidificación incluyen dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, fosfato terciario de calcio, talco, almidón de maíz, o aluminometasilicato de magnesio.

Los ejemplos del lubricante incluyen grasa de cacao, cera de carnauba, dióxido de silicio hidratado, gel seco de hidróxido de aluminio, éster de ácido graso con glicerina, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, aceite endurecido, silicato de aluminio sintético, cera de abejas blanca, óxido de magnesio, tartrato de sodio potasio, éster de ácido graso con sacarosa, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, alcohol estearílico, estearato de polioxil 40, cetanol, aceite de soja endurecido, gelatina, talco, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, almidón de maíz, almidón de patata, ácido fumárico, estearil fumarato de sodio, Macrogol 600, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abejas, aluminato metasilicato de magnesio, laurato de sodio, o sulfato de magnesio.

Los ejemplos del agente colorante pueden incluir sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, β -caroteno, óxido de hierro negro, azul n.º 1 comestible, azul n.º 2 comestible, rojo n.º 2 comestible, rojo n.º 3 comestible, rojo n.º 102 comestible, amarillo n.º 4 comestible y amarillo n.º 5 comestible.

Los ejemplos del agente de pulido incluyen cera de carnauba, aceite endurecido, una resina de acetato de polivinilo, cera de abejas blanca, dióxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxil 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina purificada/cera de carnauba purificada, cetanol, talco, papel de aluminio coloreado, goma laca blanca, parafina, povidona, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abejas, monoestearato de glicerina, o colofonia. De estos, se prefieren como agente de pulido la cera de carnauba, el dióxido de titanio, o el talco.

La composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido. Los comprimidos pueden producirse directamente a través del moldeo por compresión de una mezcla en polvo que contiene el compuesto I, etc. ya mencionado y aditivos aceptables para productos farmacéuticos, preferentemente una mezcla en polvo que contiene el compuesto I, etc. ya mencionado, un alcohol de azúcar y/o un aditivo de hinchamiento en agua, y aditivos aceptables para productos farmacéuticos. De manera alternativa, los comprimidos pueden producirse a través de la granulación de una mezcla en polvo que contiene el compuesto I, etc. ya mencionado y aditivos aceptables para productos farmacéuticos, preferentemente, una mezcla en polvo que contiene el compuesto I, etc. ya mencionado, un alcohol de azúcar y/o un aditivo de hinchamiento en agua, y unos aditivos aceptables para productos farmacéuticos, a través de una técnica tal como la granulación en lecho fluidizado o granulación por agitación, seguido del moldeo por compresión de los gránulos formados. La presión del moldeo por compresión puede determinarse en un intervalo apropiado, siempre y cuando el efecto de la presente invención no se afecte. El moldeo por compresión se lleva a cabo preferentemente a, por ejemplo, 5 a 20 kN, preferentemente 6 a 15 kN. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosificación de un comprimido, la densidad del comprimido no se limita particularmente, por ejemplo, de 1,1 a 1,5 mg/mm³, preferentemente de 1,2 a 1,4 mg/mm³. Además, la forma del comprimido no se limita particularmente, preferentemente una forma de lente, disco, redondeada, ovalada (por ejemplo, capsulas), o una poligonal (por ejemplo, un triángulo o rombo). Además, el comprimido producido puede recubrirse adicionalmente con un agente de recubrimiento por medio de un recubrimiento en pailas a través de la pulverización de una suspensión/solución de los agentes de recubrimiento en los comprimidos.

Las propiedades de disolución del compuesto I, etc. de la composición farmacéutica de la presente invención pueden evaluarse mediante, por ejemplo, los ensayos de disolución desvelados en la Farmacopea Japonesa, la

Farmacopea de Estados Unidos (FEU) y la Farmacopea Europea. Se describirán los ejemplos del medio de ensayo empleado en los ensayos de disolución.

Los ejemplos no limitantes del medio de disolución fuertemente ácido ya mencionado incluyen el 1^{er} fluido de JP descrito en la Farmacopea Japonesa y "HCl 0,1 N de la FEU, fluido gástrico simulado sin enzima" descrito en la Farmacopea de Estados Unidos.

Los ejemplos no limitantes del medio del ensayo de disolución (pH 6,8) incluyen el 2^o fluido de JP y el tampón fosfato (pH 6,8) descrito en la Farmacopea Japonesa, "Tampón fosfato de la FEU (pH 6,8)", fluido intestinal simulado sin enzima descrito en la Farmacopea de Estados Unidos y la solución de tampón fosfato (pH 6,8) descrita en la Farmacopea Europea.

Además, los medios del ensayo de disolución (pH 3 a 5) pueden ser un medio de ensayo que tenga un pH 4,0 o pH 4,5. Los ejemplos específicos incluyen tampón ácido acético-acetato de sodio descrito en la Farmacopea Japonesa, "Tampón acetato de la FEU" descrito en la Farmacopea de Estados Unidos, y una solución de tampón acetato (pH 4,5) descrita en la Farmacopea Europea. Además, también puede usarse un tampón McIlvaine diluido de pH 4,0. Sin embargo, el medio del ensayo de disolución de pH 3 a 5 no se limita a los ejemplos anteriores.

Los medios del ensayo de disolución se preparan a través de procedimientos descritos en la farmacopea correspondiente o similar de cada país. Cuando el medio del ensayo de disolución empleado es una solución tampón, la variación del pH del medio de ensayo está preferentemente en $\pm 0,05$ del pH definido para cada medio de disolución.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se somete al procedimiento descrito en el procedimiento del ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa (procedimiento con paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición presenta un porcentaje medio de disolución del compuesto I, en un medio del ensayo de disolución que tiene un pH de 6,8, preferentemente del 70 % o mayor en 60 minutos tras el inicio del ensayo de disolución y más preferentemente del 80 % o mayor en 60 minutos tras el inicio, incluso más preferentemente del 60 % o mayor en 30 minutos tras el inicio y del 80 % o mayor en 60 minutos tras el inicio, de modo adicional preferentemente del 70 % o mayor en 30 minutos tras el inicio y del 80 % o mayor en 60 minutos tras el inicio.

Además, cuando la composición se somete al procedimiento descrito en el procedimiento del ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa (procedimiento con paletas; a una velocidad de rotación de 50 rpm), la composición presenta una porcentaje medio de disolución del compuesto I, en un medio del ensayo de disolución que tiene un pH de 4,5, del 85 % o mayor en 30 minutos tras el inicio del ensayo de disolución.

Como se usa en el presente documento, el "porcentaje medio de disolución" se refiere a la media de los valores de porcentaje de disolución obtenidos de al menos 3, preferentemente 6, más preferentemente 12 muestras de preparación sólidas para cada tipo de preparación sólida.

La composición farmacéutica de la presente invención presenta un alto efecto inhibitorio del factor X de coagulación de la sangre activado (FXa) y como tal, es útil como un agente anticoagulante o un agente para la prevención y/o tratamiento de trombosis o embolismo. La composición farmacéutica de la presente invención es útil como medicamento farmacéutico para mamíferos incluyendo seres humanos, un inhibidor del factor X de coagulación de la sangre activado, un agente anticoagulante, un agente para la prevención y/o tratamiento de trombosis y/o embolismo, un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades trombóticas, y adicionalmente, un agente para la prevención (en la presente memoria, la prevención incluye prevención secundaria; lo mismo es cierto para la descripción siguiente) y/o tratamiento del infarto cerebral, embolismo cerebral, infarto pulmonar, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho, trombo y/o embolismo que acompañan la fibrilación auricular no valvular (FANV), trombosis venosa profunda, trombosis venosa profunda tras cirugía, trombosis tras remplazo de válvula protésica/articulación, tromboembolismo tras reemplazo total de cadera (RTC), tromboembolismo tras reemplazo total de rodilla (RTR), tromboembolismo tras cirugía de fractura de cadera (CFC), trombosis y/o reoclusión tras revascularización, enfermedad de Buerger, síndrome de coagulación intravascular diseminada, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), trombosis en el momento de circulación extracorpórea, o coagulación de la sangre en el momento de recogida de la sangre.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a ellos de ninguna manera.

(Ejemplo 1)

La tasa de disolución del compuesto I de cada comprimido en la región neutra se comparó usando diferentes pesos de los comprimidos con la cantidad del compuesto I (compuesto Ia) mantenida constante.

(1) Los comprimidos que contenían el compuesto Ia se produjeron de acuerdo con las formulaciones descritas en

la Tabla 1 y se examinaron para las propiedades de disolución a 50 rpm mediante el segundo procedimiento (procedimiento con paletas) descrito en la Farmacopea Japonesa. La cantidad de disolución se calculó como un porcentaje medio de disolución de 6 comprimidos. El medio de disolución usado era tampón fosfato de pH 6,8 (tampón fosfato de la FEU (pH 6,8)).

Los ingredientes mostrados en la Tabla 1, excepto para la hidroxipropil celulosa y el estearato de magnesio, se mezclaron usando una bolsa de polivinilo, y la mezcla se granuló mediante el uso de una solución acuosa de hidroxipropil celulosa. Los gránulos producidos de este modo se mezclaron con estearato de magnesio, para obtener de este modo gránulos que se comprimieron en comprimidos (formulación A: 19 x 7,5 mm, capsulas, presión de compresión: 12 kN; formulación B: diámetro del comprimido: 9,5 mm ϕ , perforado y troquelado redondo, presión de compresión: 8,5 kN; formulación C: diámetro del comprimido: 8,5 mm ϕ , perforado y troquelado redondo, presión de compresión: 6 kN y formulación D: diámetro del comprimido: 7,5 mm ϕ , perforado y troquelado redondo, presión de compresión: 4,5 kN). Los comprimidos se diseñaron de tal manera que los comprimidos tenían la misma densidad (1,25 mg/mm³), para excluir la influencia de la diferencia en la densidad del comprimido en las propiedades de disolución en las inmediaciones de la región neutra.

Los siguientes se usaron como los ingredientes descritos en la Tabla 1: D-manitol (fabricado por Roquette Corp. (nombre comercial: Pearitol 50C) o TOWA-KASEI Co., Ltd. (nombre comercial: Mannit P)) y almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corp. (nombre comercial: PCS PC-10)) como excipientes, crospovidona (fabricada por ISP (nombre comercial: Polyplasdone INF-10)) como desintegrante, hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd. (nombre comercial: HPC-L)) como aglutinante y estearato de magnesio (fabricado por Tyco Healthcare (nombre comercial: HyQual)) como lubricante.

[Tabla 1]

Formulación		A	B	C	D
Ingrediente (mg)	Compuesto la (en términos del compuesto I)	40,4 (30,0)	40,4 (30,0)	40,4 (30,0)	40,4 (30,0)
	D-manitol	354,4	162,4	99,2	67,3
	Almidón pregelatinizado	150,0	69,6	42,0	28,5
	Crospovidona	32,1	16,05	10,7	8,0
	Hidroxipropilcelulosa	18,3	9,15	6,1	4,6
	Estearato de magnesio	4,8	2,4	1,6	1,2
Peso del comprimido (mg)		600,0	300,0	200,0	150,0
Proporción del compuesto I en el comprimido		5 %	10 %	15 %	20 %

La Figura 1 muestra los resultados del ensayo de disolución en los comprimidos de las formulaciones mostradas en la Tabla 1 usando el tampón fosfato de pH 6,8.

Como resultado, se demostró que cuanto menor se vuelve la proporción del compuesto I en un comprimido, más se mejora la tasa de disolución del compuesto I en el tampón fosfato de pH 6,8.

(2) Se llevó a cabo un ensayo de disolución de la misma manera que en (1) usando eritritol en lugar de D-manitol y celulosa cristalina en lugar de almidón pregelatinizado. Como resultado, cuanto menor se vuelve la proporción del compuesto I en un comprimido, más se mejora la tasa de disolución del compuesto I en el tampón fosfato de pH 6,8, como con los resultados del ensayo anteriores.

(Ejemplo 2)

A continuación, se comparó la tasa de disolución del compuesto I de cada comprimido en la región neutra usando diferentes cantidades del compuesto I (compuesto la) con los pesos del comprimido mantenidos constantes.

Los ingredientes mostrados en la Tabla 2, excepto para la hidroxipropil celulosa y el estearato de magnesio, se mezclaron usando una bolsa de polivinilo, y la mezcla se granuló mediante el uso de una solución acuosa de hidroxipropil celulosa. Los gránulos producidos de este modo se mezclaron con estearato de magnesio, para obtener de este modo gránulos que se comprimieron en comprimidos (diámetro del comprimido: 9,5 mm ϕ , perforado y troquelado redondo, presión de compresión: 8,5 kN). Los comprimidos se diseñaron de tal manera que los comprimidos tenían la misma densidad (1,25 mg/mm³), para excluir la influencia de la diferencia en la densidad del comprimido en las propiedades de disolución en las inmediaciones de la región neutra. Los comprimidos así producidos se examinaron para las propiedades de disolución de la misma manera que en el Ejemplo 1. En este contexto, la cantidad de disolución se calculó como un porcentaje medio de disolución de 6 comprimidos.

[Tabla 2]

Formulación		E	B
Ingrediente (mg)	Compuesto Ia (en términos del compuesto I)	20,2 (15,0)	40,4 (30,0)
	D-manitol	177,2	162,4
	Almidón pregelatinizado	75,0	69,6
	Crospovidona	16,05	16,05
	Hidroxipropilcelulosa	9,15	9,15
	Estearato de magnesio	2,4	2,4
Peso del comprimido (mg)		300,0	300,0
Proporción del compuesto I en el comprimido		5 %	10 %

La Figura 2 muestra los resultados del ensayo de disolución en los comprimidos de las formulaciones mostradas en la Tabla 2 usando el tampón fosfato de pH 6,8.

- 5 Como resultado, se demostró que incluso en la comparación entre los comprimidos que tenían el mismo peso y la misma forma, cuanto menor se vuelve la proporción del compuesto I en un comprimido, más se mejora la tasa de disolución del compuesto I en el tampón fosfato de pH 6,8.

(Ejemplo 3)

- 10 A continuación, se comparó la tasa de disolución del compuesto I de cada comprimido en la región neutra usando diferentes cantidades de comprimidos con la proporción del compuesto I (compuesto Ia) en el comprimido mantenida constante.

- 15 Los ingredientes mostrados en la Tabla 3, excepto para la hidroxipropil celulosa y el estearato de magnesio, se mezclaron usando una bolsa de polivinilo, y la mezcla se granuló mediante el uso de una solución acuosa de hidroxipropil celulosa. Los gránulos producidos de este modo se mezclaron con estearato de magnesio, para obtener de este modo gránulos que se comprimieron en comprimidos (formulación E: diámetro del comprimido: 9,5 mmφ, perforado y troquelado redondo, presión de compresión: 8,5 kN; formulación F: diámetro del comprimido: 6,7 mmφ, perforado y troquelado redondo, presión de compresión: 5 kN y formulación G: 19 x 7,5 mm, capsulas, presión de compresión: 12 kN). Los comprimidos se diseñaron de tal manera que los comprimidos tenían la misma densidad (1,25 mg/mm³), para excluir la influencia de la diferencia en la densidad del comprimido en las propiedades de disolución en las inmediaciones de la región neutra. Los comprimidos así producidos se examinaron para las propiedades de disolución de la misma manera que en el Ejemplo 1. En este contexto, la cantidad de disolución se calculó como un porcentaje medio de disolución de 6 comprimidos.

[Tabla 3]

Formulación		F	E	G
Ingrediente (mg)	Compuesto Ia (en términos del compuesto I)	6,7 (5,0)	20,2 (15,0)	40,4 (30,0)
	D-manitol	59,1	177,2	354,4
	Almidón pregelatinizado	25,0	75,0	150,0
	Crospovidona	5,35	16,05	32,1
	Hidroxipropilcelulosa	3,05	9,15	18,3
	Estearato de magnesio	0,8	2,4	4,8
Peso del comprimido (mg)		100,0	300,0	600,0
Proporción del compuesto I en el comprimido		5 %	5 %	5 %

- 25 La Figura 3 muestra los resultados del ensayo de disolución en los comprimidos de las formulaciones mostradas en la Tabla 3 usando el tampón fosfato de pH 6,8.

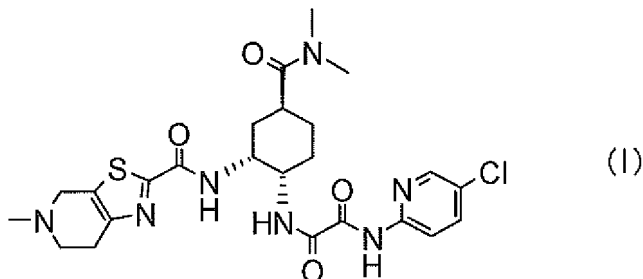
- 30 Como resultado, cuando la proporción del compuesto Ia en cada comprimido era del 6,7 % (5 % en términos del compuesto I en cada comprimido), los comprimidos que tenían cualquier peso (100 mg, 300 mg, o 600 mg) presentaron propiedades de disolución favorables. También se demostró que a una proporción constante del compuesto I en cada comprimido, cuanto mayor se vuelve la cantidad del compuesto I en un comprimido, más se retrasa la disolución.

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que está mejorada en sus propiedades de disolución en la región neutra y es útil como agente para la prevención y/o tratamiento de trombosis o embolismo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que contiene N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida representada por la siguiente fórmula (I):



o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un solvato de la misma, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) es del 0,5 % en peso o más y menos del 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica, y en la que la forma de dosificación es un comprimido.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) es del 0,5 % en peso o más y del 5 % en peso o menos.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el comprimido tiene una densidad de 1,2 mg/mm³ a 1,4 mg/mm³.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición farmacéutica contiene adicionalmente un alcohol de azúcar y un aditivo de hinchamiento en agua como excipientes.

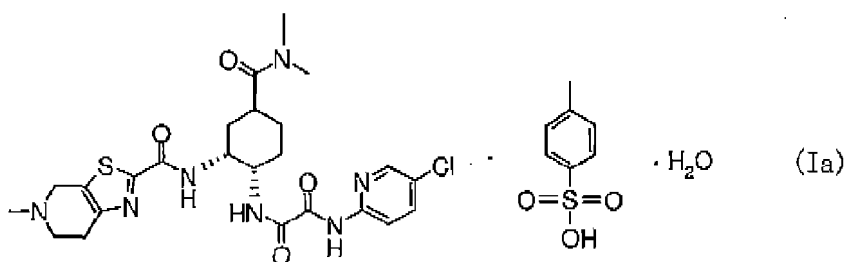
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el alcohol de azúcar es D-manitol o eritritol, y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el alcohol de azúcar es D-manitol, y el aditivo de hinchamiento en agua es almidón pregelatinizado.

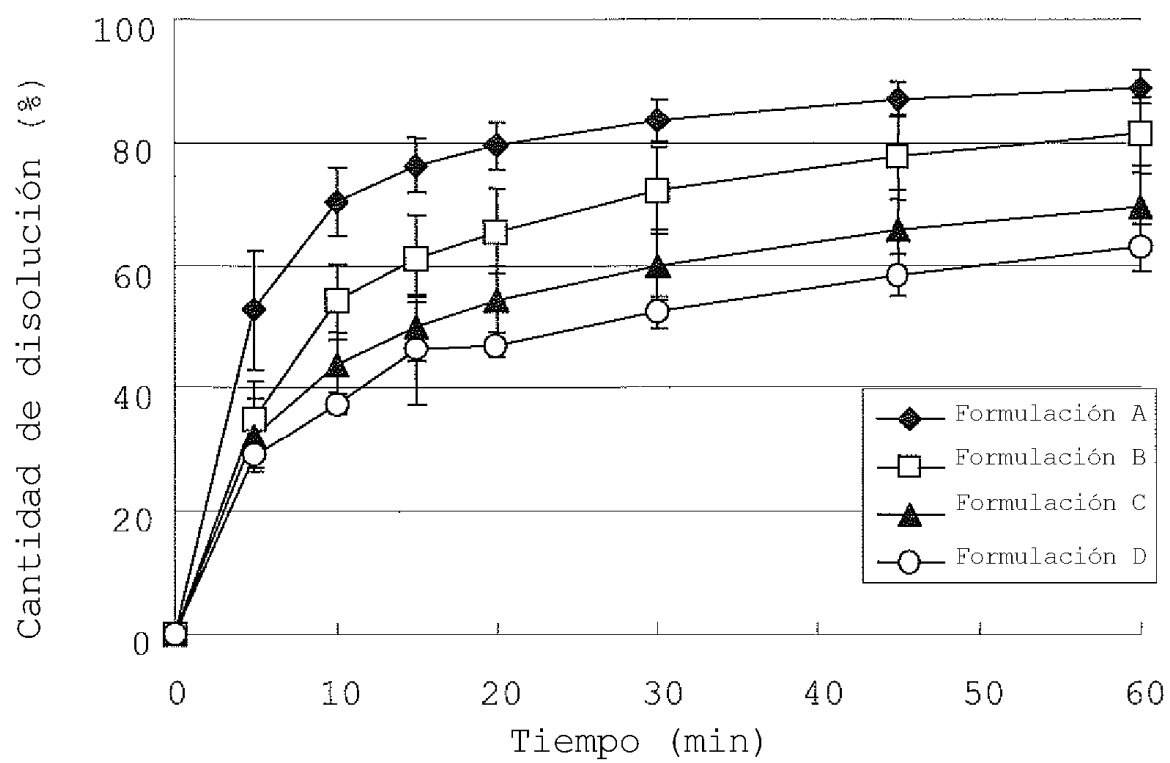
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está recubierta con uno o más agentes de recubrimiento seleccionados de un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de acrilato, o un sacárido.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los agentes de recubrimiento son una o más especies seleccionadas del grupo que comprende hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, povidona, resina de acetato de vinilo, dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero de aminoalquil metacrilato RS, dispersión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, sacarosa y manitol.

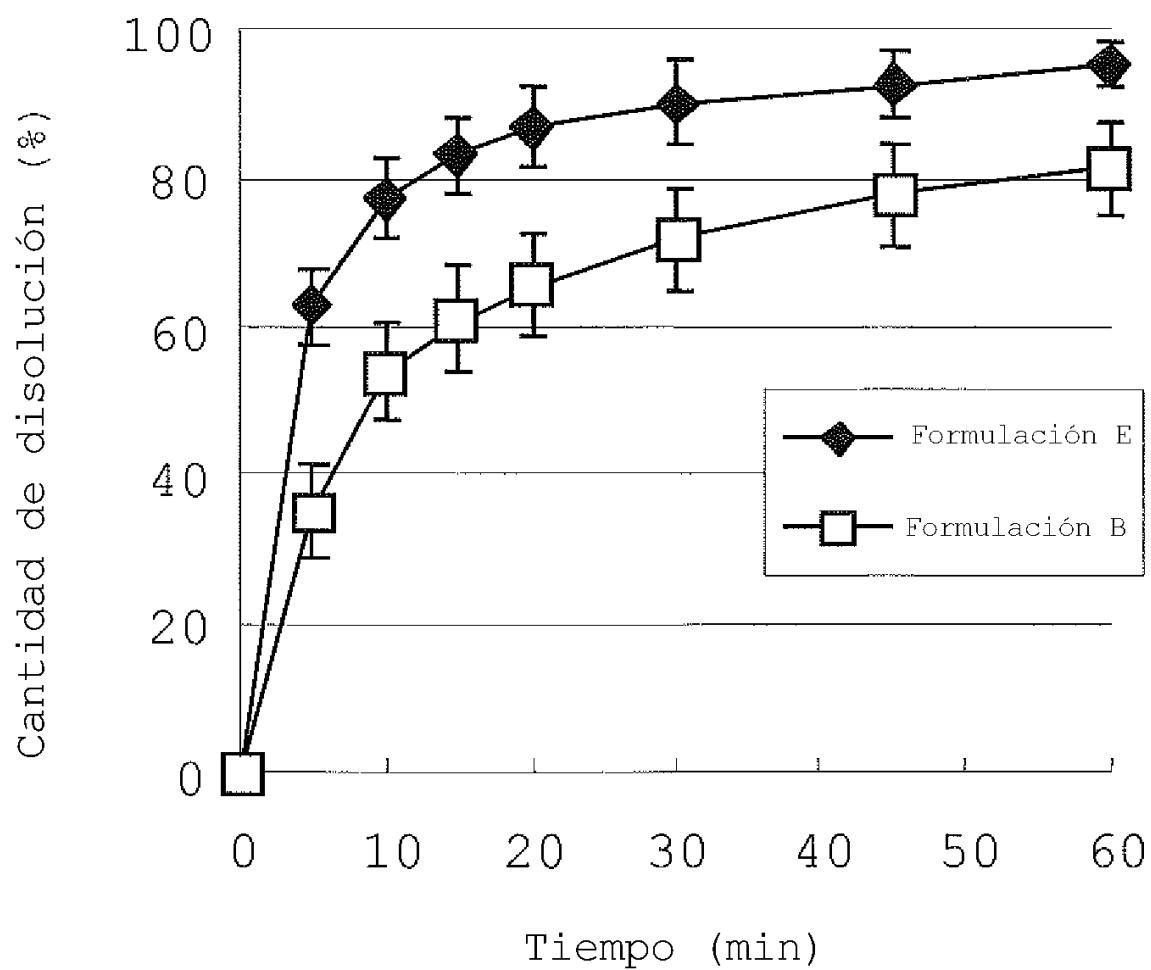
9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo es monohidrato de p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida representado por la siguiente fórmula (Ia):



[Figura 1]



[Figura 2]



[Figura 3]

