



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-024629- -00005-0000

Fecha: 2010-11-23 16:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR-
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 57

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE:	
☒ Corrección de Error Material ☐ Modificación a una solicitud		
2	SOLICITANTE Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1 Doshomachi 4-Chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón Domicilio: Osaka, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>09.024.629</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo descriptivo por el cual se corrigen errores tipográficos en las páginas 15 y 17. Solicito respetuosamente se tenga en cuenta este capítulo descriptivo al efectuar el estudio de la patente solicitada.	
6	Comprobante de pago No. Fecha:	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: Luz Clemencia Sobler

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

SCT

COMPOSICION FARMACEUTICA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que es superior en estabilidad y propiedad de disolución, la cual comprende una sustancia aglutinante de viscosidad baja.

Antecedentes de la Invención

Es inútil decir que se requiere que los productos farmacéuticos tengan efectividad y seguridad. Para asegurar la efectividad y seguridad de un producto farmacéutico, no solo la efectividad y seguridad del ingrediente activo son extremadamente importantes, sino también las propiedades desde el aspecto de manufactura de la farmacia tales como estabilidad del ingrediente activo en la preparación, propiedad de disolución del fármaco de la preparación y similares. Por ejemplo, aún cuando una preparación satisface un cierto nivel de calidad inmediatamente después de la producción, si el ingrediente activo en la preparación se descompone a través del tiempo, la preparación es problemática en términos de efectividad y seguridad como un producto farmacéutico. En lo que se refiere a la propiedad de disolución del fármaco de la preparación, cuando la

disolución del fármaco de la preparación es muy lenta, puede ser que el fármaco en la sangre no logre alcanzar una concentración efectiva y no se pueda lograr una eficacia esperada. Por el contrario, cuando la disolución del fármaco de la preparación es muy rápida, la concentración de fármaco en la sangre puede incrementar rápidamente y el riesgo de efectos secundarios también puede incrementar.

Como un método para incrementar la estabilidad del ingrediente activo en una preparación, se conoce la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo. Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) (por ejemplo, derivado de ácido bencimidazol-7-carboxílico y similares) que tiene una acción antagonista fuerte hacia el receptor de angiotensina II y que es útil como un fármaco terapéutico para la hipertensión y similares es un compuesto cristalino que es estable hacia la temperatura, humedad, calor, etcétera cuando es un compuesto sólido individual. Sin embargo, la distorsión del cristal debido a la presión, fricción, calor y similares aplicados en la granulación o la compresión durante el proceso de producción ocurre frecuentemente y la disminución en el contenido con el tiempo se acelera. Se sabe que la descomposición con el tiempo de una preparación es suprimida

por la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo (referencia de patente 1:JP-A-5-194218).

Por otra parte, en el campo de los productos farmacéuticos, las preparaciones plurales que contienen el mismo ingrediente activo en contenidos variantes de fármaco se venden frecuentemente con el propósito de controlar la dosis dependiendo de la gravedad de la enfermedad y similares. A fin de exhibir la eficacia comparable con el contenido y de garantizar la seguridad de este caso, la velocidad de disolución de fármaco de la preparación necesita ser constante independientemente de los contenidos del fármaco. Sin embargo, se sabe que la capacidad de desintegración de tabletas disminuye debido a que el peso de las tabletas incrementa conforme incrementa la escala de la tableta y la propiedad de disolución del fármaco disminuye. Puesto que la disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida está correlacionada con la capacidad de desintegración de la forma de dosificación sólida, como un método para mejorar la propiedad de disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida, la clase y el método de adición de un desintegrante se cambian generalmente.

Breve Descripción de la Invención

Cuando una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo se agregó para mejorar la estabilidad del ingrediente activo en una forma de dosificación sólida, la capacidad de desintegración de la forma de dosificación sólida se degradó, la propiedad de disolución del fármaco de la forma de dosificación sólida disminuyó marcadamente. Particularmente, la degradación de la propiedad de disolución de fármaco fue remarcable conforme incrementó el contenido del ingrediente activo en una forma de dosificación sólida. Mientras que los presentes inventores estudiaron varias clases y métodos de adición de un desintegrante, la velocidad de disolución no se podía mejorar.

Por lo tanto, los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento para mejorar la propiedad de disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida que contiene una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y descubrieron que la propiedad de disolución de fármaco de la forma de dosificación sólida se podía mejorar inesperadamente por medio de la adición de una sustancia aglutinante de viscosidad baja a una preparación, lo cual dio por resultado

la consumación de la presente invención.

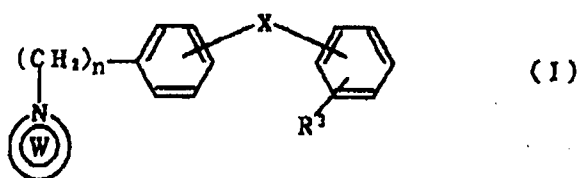
Por consiguiente, la presente invención se refiere a

(1) una composición farmacéutica sólida que comprende un ingrediente activo, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja;

(2) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde el ingrediente activo es un compuesto cristalino pobremente soluble;

(3) la composición del punto (2) mencionado anteriormente, en donde el compuesto cristalino pobremente soluble tiene un punto de fusión de aproximadamente 75°C-aproximadamente 250°C y solubilidad en agua de no más de aproximadamente 1 g/L:

(4) la composición del punto (2) mencionado anteriormente, en donde el compuesto cristalino pobremente soluble es un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde el anillo W es un residuo heterocíclico que contiene N sustituido opcionalmente; R^3 es un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo; X es un enlace directo

o un separador que tiene una longitud atómica de dos o menos entre el grupo fenileno y el grupo fenilo; y n es un número entero de 1 o 2, o una sal del mismo (algunas veces posteriormente en este documento se abrevia como el compuesto (I));

(5) la composición del punto (4) mencionado anteriormente, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico (algunas veces posteriormente en este documento se abrevia como el compuesto A);

(6) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde la sustancia similar a grasa y aceite tiene un punto de fusión de 20°C-90°C;

(7) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde la sustancia aglutinante de viscosidad baja es un derivado de celulosa de viscosidad baja;

(8) la composición del punto (7) mencionado anteriormente, en donde el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa;

(9) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde la sustancia aglutinante de viscosidad baja es hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1-aproximadamente 4 mPa·s;

(10) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, la cual es una tableta;

(11) un método para mejorar la disolución de un ingrediente activo de una composición farmacéutica sólida que comprende el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, el cual comprende utilizar una sustancia aglutinante de viscosidad baja; y similares.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es una gráfica que muestra las relaciones de disolución del Ejemplo y los Ejemplos de Referencia.

La Figura 2 es una gráfica que muestra las relaciones de disolución del Ejemplo y los Ejemplos de Referencia.

El ingrediente activo en la presente invención puede ser cualquier compuesto siempre y cuando sea un compuesto cuya estabilidad en una composición farmacéutica sólida mejore por medio de la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, más específicamente, un compuesto cuyas propiedades fisicoquímicas cambian a través del tiempo en una composición farmacéutica sólida, en donde el cambio es suprimido por la

adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo. Las propiedades del ingrediente activo en la presente invención pueden ser cualquiera de sólido y grasa y aceite, preferiblemente sólido. Cuando el ingrediente activo en la presente invención es un sólido, puede ser cualquiera de cristal y amorfo, preferiblemente cristal.

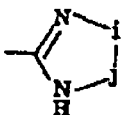
Los ejemplos de los cambios en las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo en una composición farmacéutica sólida incluyen un cambio en el grado de cristalinidad, cambio de un cierto sistema de cristal a otro sistema de cristal, cambio de anhídrido a hidrato, cambio de hidrato a anhídrido, cambio en el índice de hidrato, cambio de sal a forma libre, cambio de forma libre a sal, cambio de sal, cambios en la estructura química tales como descomposición, oxidación, reducción, polimerización, isomerización y similares.

Como el ingrediente activo en la presente invención, es preferible un compuesto cristalino pobremente soluble y es preferible un compuesto cristalino que tiene un punto de fusión de aproximadamente 75-aproximadamente 250°C, en particular de aproximadamente 100-aproximadamente 200°C. "Pobremente soluble" significa que la solubilidad en agua a

20°C es específicamente no mayor que aproximadamente 1 g/L y se utiliza un compuesto cristalino cuya solubilidad en agua a 20°C es preferiblemente no mayor que aproximadamente 0.7 g/L, más preferiblemente no mayor que aproximadamente 0.5 g/L. Mientras que el límite inferior de la solubilidad no está limitado particularmente, la solubilidad en agua a 20°C es preferiblemente no menor que aproximadamente 0.001 g/L.

Como un compuesto cristalino pobremente soluble a utilizarse como el ingrediente activo en la presente invención, se puede utilizar un compuesto representado por la fórmula (I).

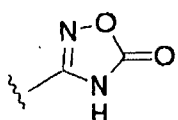
Los ejemplos de un grupo capaz de formar un anión (un grupo que tiene un átomo de hidrógeno capaz de ser protonado) y un grupo convertible al mismo representado por R^3 en la fórmula (I) incluyen un residuo heterocíclico, monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) sustituido opcionalmente que contiene uno o más de N, S y O (por ejemplo, tetrazolilo, un grupo representado por la fórmula:



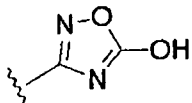
en donde i es $-O-$ o $-S-$, j es $>C=O$, $>C=S$ o $>S(O)_m$ en donde m es 0, 1 o 2 (por ejemplo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-

oxadiazol-3-ilo y similares), carboxilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono, sulfo, ciano, alcoxi-carbonilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) y similares y un grupo convertible a estos en el cuerpo. Estos grupos son protegidos opcionalmente con un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo acilo, etcétera y pueden incluir aquellos capaces de formar aniones o convertibles a los mismos químicamente o bajo condiciones biológicas, es decir fisiológicas (por ejemplo, reacción in vivo y similares, tal como oxidación, reducción o hidrólisis catalizada por enzimas in vivo y similares). Otros ejemplos de R^3 incluyen aquellos que tienen simultáneamente un grupo amino y un grupo hidroxilo como un donador de protones y un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo o un grupo sulfinilo como un receptor de protones (por ejemplo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y similares).

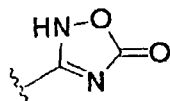
El grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo contiene tres tautómeros (a', b' y c') representados por las fórmulas:



a'



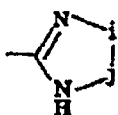
b'



c'

y el grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo contiene todos los tautómeros a', b' y c' mencionados anteriormente.

R^3 es preferiblemente un grupo tetrazolilo, un grupo representado por la fórmula:



en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente (por ejemplo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y similares), un grupo carboxilo y similares cada uno protegido opcionalmente con un grupo alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido opcionalmente (por ejemplo metilo, trifenilmetilo, metoximetilo, etoximetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, etcétera) o un grupo acilo (por ejemplo un grupo alcanilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo, etcétera), de manera particularmente preferible un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

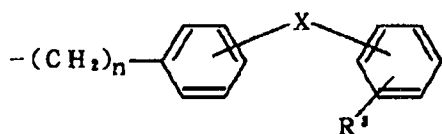
La posición de sustitución de R^3 puede ser cualquiera de las posiciones orto, meta y para, dándole preferencia a la posición orto.

X muestra que el grupo fenileno y el grupo fenilo adyacentes se enlazan entre sí directamente o por vía de un separador que tiene no más de 2 cadenas atómicas (preferiblemente un enlace directo). Como el separador se

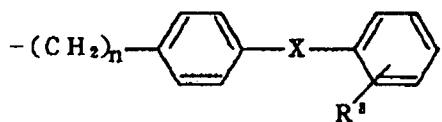
puede utilizar cualquiera siempre y cuando sea una cadena divalente en la cual el número de átomos que constituyen la cadena recta sea 1 o 2 y el separador puede tener una cadena lateral. Específicamente, como el separador se puede mencionar alquileno inferior (de 1 a 2 átomos de carbono), -CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH- y similares.

n es un número entero de 1 o 2 (preferiblemente 1).

El grupo representado por la fórmula:



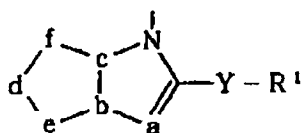
en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, es preferiblemente un grupo representado por la fórmula:



Los ejemplos representativos del residuo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por el anillo W incluyen, pero no están limitados a, el residuo representado por la fórmula (III) y la fórmula (IV) mencionadas posteriormente. Los ejemplos específicos se muestran posteriormente. En las siguientes fórmulas, R¹ es un

átomo de hidrógeno o un residuo de hidrocarburo sustituido opcionalmente; e Y es un enlace, -O-, -S(O)_m- (donde m es 0, 1 o 2) o -N(R⁴)- (donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido opcionalmente). Particularmente, R¹ es preferiblemente un grupo alquilo inferior (de 1 a 5 átomos de carbono) (preferiblemente un grupo alquilo inferior (de 2 a 3 átomos de carbono)) sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono); e Y es preferiblemente un enlace, -O-, -S- o -N(R⁴)- (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)).

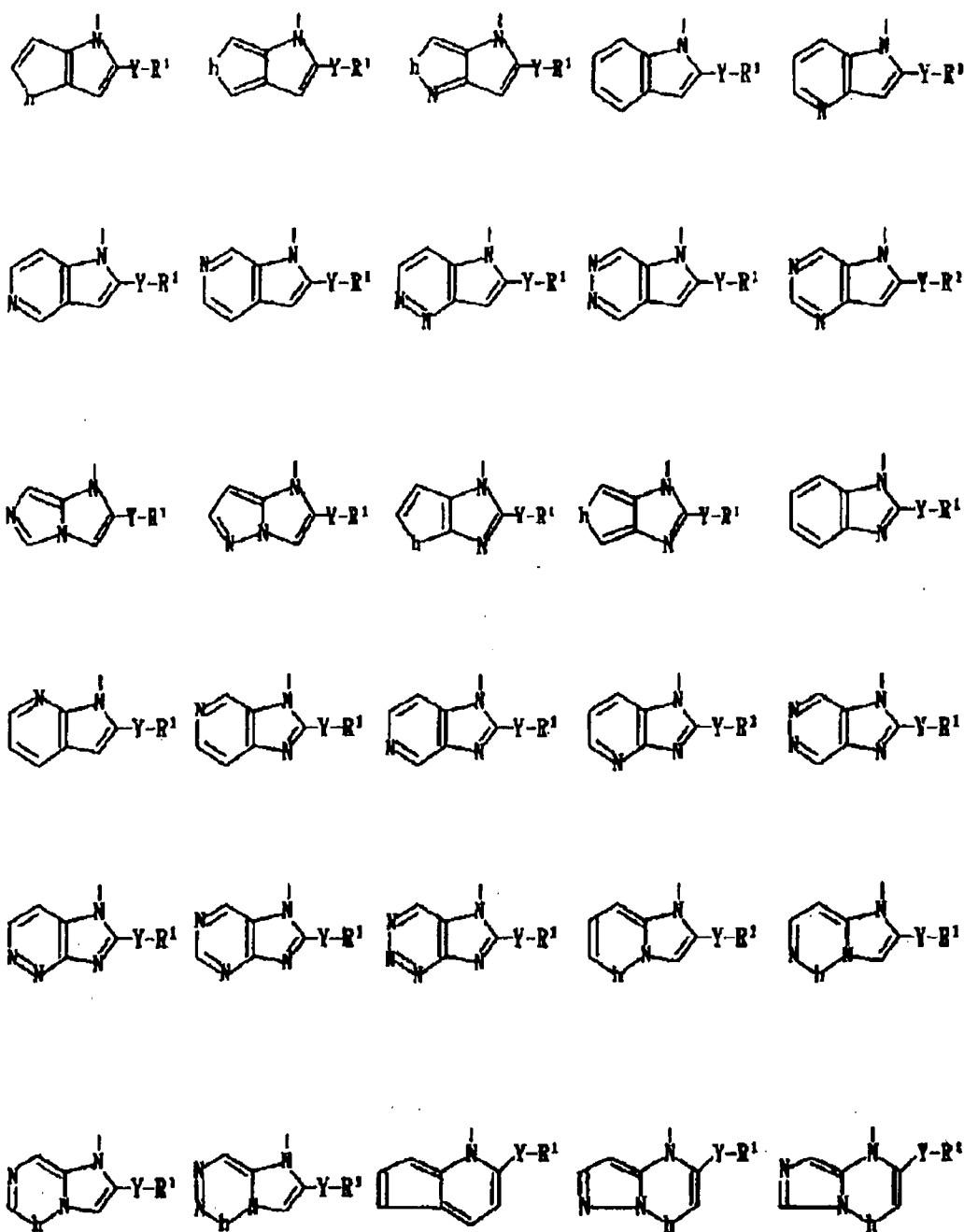
Los ejemplos del residuo representado por la fórmula (III):

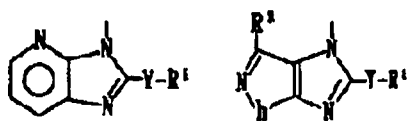
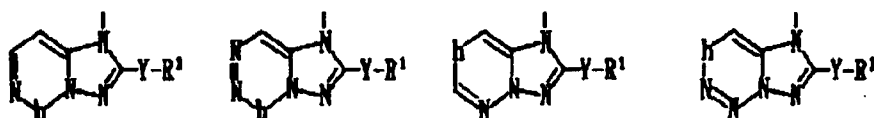
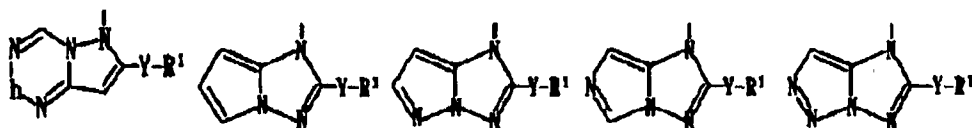
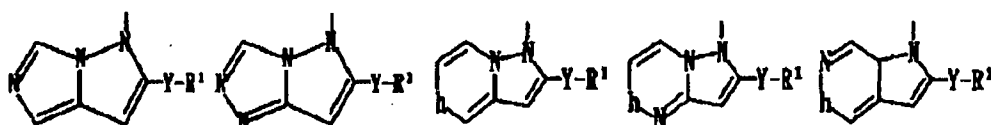
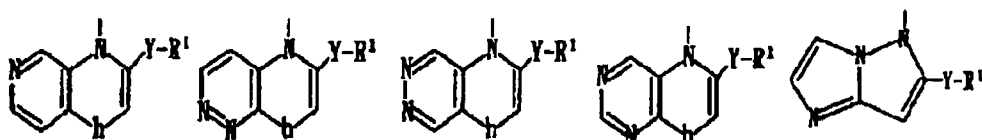
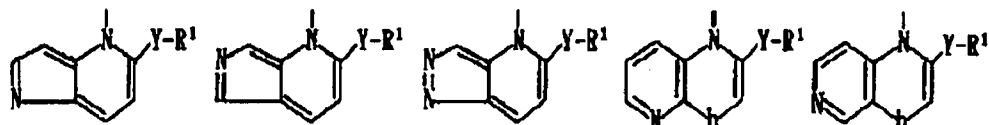


(III)

en donde a y e que constituyen el residuo heterocíclico son cada uno independientemente uno o dos átomos de carbono o heteroátomos cada uno sustituido opcionalmente; d y f que constituyen el residuo heterocíclico son cada uno independientemente un átomo de carbono o heteroátomo sustituido opcionalmente; y b y c que constituyen el residuo

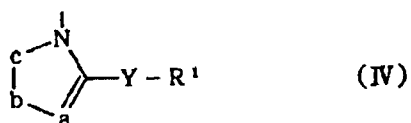
heterocíclico son cada uno independientemente un átomo de carbono o nitrógeno sustituido opcionalmente, incluyen las fórmulas:



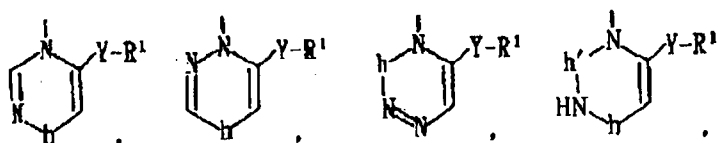
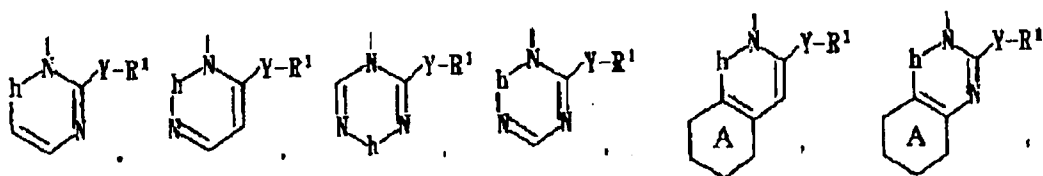
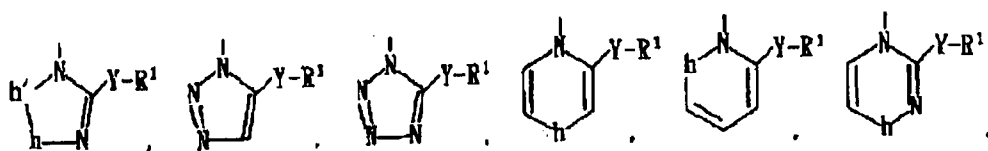
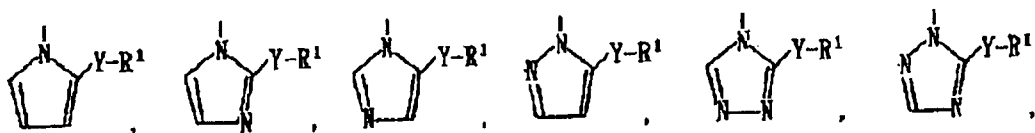


en donde h es $-\text{CH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(=\text{S})$, $-\text{C}(=\text{S})_m$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ o $-\text{O}$; m es 0, 1 o 2 y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente (preferiblemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior (de 1 a 4 átomos

de carbono)) y similares. Los ejemplos del residuo representado por la fórmula (IV):



en donde a que constituye el residuo heterocíclico muestra uno o dos átomos de carbono o nitrógeno cada uno sustituido opcionalmente, b que constituye el residuo heterocíclico muestra uno o dos átomos de carbono o heteroátomos cada uno sustituido opcionalmente y c que constituye el residuo heterocíclico muestra un átomo de carbono o heteroátomo sustituido opcionalmente, incluyen las fórmulas:



en donde A es un residuo de hidrocarburo, aromático, sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente un heteroátomo o un residuo heterocíclico (preferiblemente un residuo de hidrocarburo aromático tal como fenilo), h y h' son cada uno $-\text{CH}_2-$, $-\text{>=O}$, $-\text{>=S}$, $-\text{>S-(O)}_m-$, $-\text{N(R}^4)-$ o $-\text{O}-$, y m y R^4 son como se definiera anteriormente y similares. El residuo heterocíclico representado por la fórmula (III) mencionada anteriormente es sustituido opcionalmente, además del grupo representado por Y-R^1 , por un grupo representado por R^2 (por ejemplo un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo). La posición sustituible de R^2 es preferiblemente la posición de f en la fórmula (III).

Los ejemplos del grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo para R^2 incluyen carboxilo, tetrazolilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono y sulfo esterificados o amidados opcionalmente y similares. Estos grupos son protegidos opcionalmente por un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, grupo acilo y similares y pueden ser cualquiera siempre y cuando sean capaces de formar un anión químicamente o bajo condiciones biológicas, es decir fisiológicas (por ejemplo, una reacción in vivo y similares tal como oxidación, reducción, hidrólisis, etcétera por medio de enzimas, etcétera en el cuerpo).

Los ejemplos del grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado para R^2 incluyen los grupos representados por la fórmula: $-CO-D$ [en donde D es un grupo hidroxilo, amino sustituido opcionalmente (por ejemplo amino, N-alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), N,N-di-alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) etcétera) o alcoxi sustituido opcionalmente {por ejemplo un grupo alcoxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, amino sustituido opcionalmente (por ejemplo amino, dimetilamino, dietilamino, piperidino, morfolino, etcétera), halógeno, alcoxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono), alquiltio inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) o dioxolenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilo, etcétera) o un grupo representado por la fórmula: $-O-CH(R^6)-OCOR_5$ [en donde R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etcétera), un grupo alquenilo inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada o un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

etcétera) y R^5 es un grupo alquilo inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etcétera), un grupo alquenilo inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera), un grupo alquilo inferior (de 1 a 3 átomos de carbono) sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo bencilo, p-clorobencilo, fenetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etcétera), un grupo alquenilo inferior (de 2 a 3 átomos de carbono) sustituido opcionalmente por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo cinamilo, etcétera que tiene una porción alquenilo tal como vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, etcétera), un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo fenilo, p-tolilo, naftilo, etcétera), un grupo alcoxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi,

n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, etcétera), un grupo alqueniloxi inferior (de 2 a 8 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo aliloxi, isobuteniloxi, etcétera), un grupo cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, etcétera), un grupo alcoxi inferior (de 1 a 3 átomos de carbono) sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo benciloxi, fenetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclohexilmetiloxi, etcétera, que tiene una porción alcoxi tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, etcétera), un grupo alqueniloxi inferior (de 2 a 3 átomos de carbono) sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo cinamiloxi que tiene una porción alqueniloxi tal como viniloxi, propeniloxi, aliloxi, isopropeniloxi, etcétera) y un grupo ariloxi sustituido opcionalmente tal como fenoxi (por ejemplo fenoxi, p-nitrofenoxi, naftoxi, etcétera) y similares] y similares}} y similares.

Los ejemplos del sustituyente para R^2 incluyen un

grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo (por ejemplo tetrazolilo, carboxilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono, sulfo y similares, cada uno protegido opcionalmente con alquilo (por ejemplo un grupo alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), etcétera) o acilo (por ejemplo alcanilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo sustituido opcionalmente, etcétera).

El grupo capaz de formar un anión o convertible al mismo puede ser cualquiera siempre y cuando sea capaz de formar un anión (por ejemplo, COO^- , un derivado del mismo y similares) o sea convertible al mismo químicamente o bajo condiciones biológicas, es decir fisiológicas (por ejemplo, una reacción in vivo tal como oxidación, reducción, hidrólisis, etcétera por medio de enzimas en el cuerpo). R^2 puede ser un grupo carboxilo o un profármaco del mismo. R^2 se puede convertir biológica o químicamente a un anión en el cuerpo vivo y similares.

Los ejemplos del sustituyente para R^2 incluyen -
 COOH y una sal del mismo, $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{COOtBu}$, $-\text{COOPr}$,
 pivaloiloximetoxicarbonilo, 1-(ciclohexiloxycarbonilo)-
 etoxicarbonilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetoxicarbonilo,
 acetoximetiloxycarbonilo, propioniloximetoxicarbonilo, n-

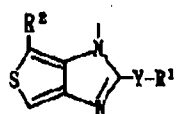
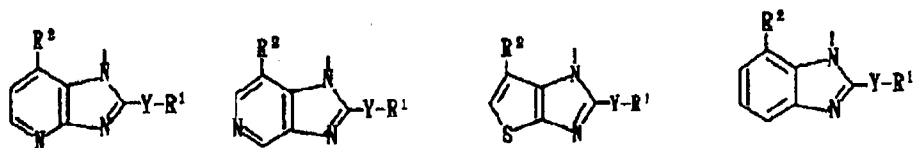
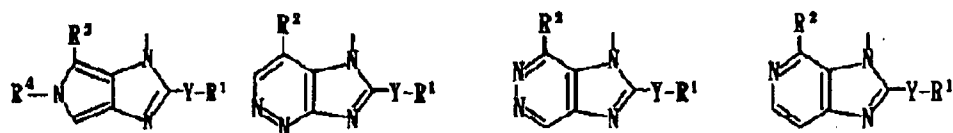
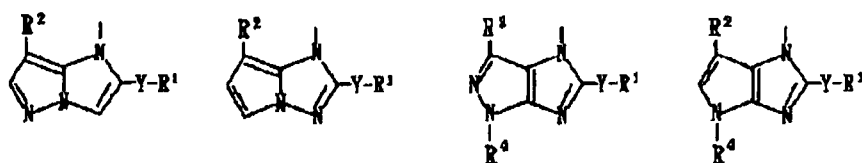
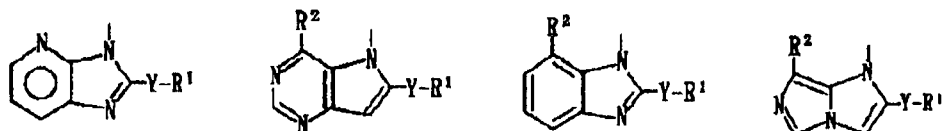
butiriloximetoxicarbonilo, isobutiloximetoxicarbonilo, 1-(etoxicarboniloxi)etoxicarbonilo, 1-(acetiloxi)etoxicarbonilo, 1-(isobutiloxi)etoxicarbonilo, ciclohexilcarboniloximetoxicarbonilo, benzoiloximetoxicarbonilo, cinamiloxicarbonilo, ciclopentilcarboniloximetoxicarbonilo y similares.

R^2 es preferiblemente un grupo representado por la fórmula: $-CO-D$,

en donde D es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, amino, halógeno, alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo, acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera), alcoxicarboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, etcétera) o alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono).

El residuo heterocíclico representado por la fórmula (III) tiene opcionalmente además, aparte de los grupos representados por $Y-R^1$ y R^2 , un sustituyente ejemplificado por halógeno (por ejemplo F, Cl, Br etcétera), ciano, nitro, alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxi interior (de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo amino sustituido opcionalmente [por ejemplo amino, N-alquilamino

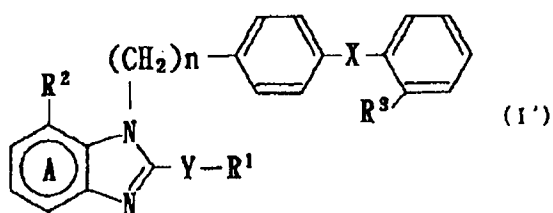
inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo metilamino etcétera), N,N-di-alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo dimetilamino etcétera), N-arilamino (por ejemplo fenilamino etcétera), amino alicíclico (por ejemplo morfolino, piperidino, piperazino, N-fenilpiperazino, etcétera)], un grupo representado por la fórmula: $-\text{CO}-\text{D}'$, en donde D' es un grupo hidroxilo o grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera) o alcoxicarboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, etcétera) y tetrazolilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono o sulfo, cada uno protegido opcionalmente con alquilo inferior (de 1 a 4 átomos carbono) o acilo (por ejemplo alcanoil inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo sustituido opcionalmente etcétera). Uno o dos de estos sustituyentes son sustituidos opcionalmente de manera simultánea en posiciones opcionales del anillo que constituye el residuo heterocíclico. Como el residuo heterocíclico fusionado que contiene nitrógeno que es representado por la fórmula (III), las fórmulas:



en donde $Y-R^1$, R^2 y R^4 son como se definiera anteriormente, son preferibles y bencimidazolilo, tienoimidazolilo e imidazopiridinilo (particularmente bencimidazolilo y

tienoimidazolilo) son preferibles.

De los compuestos representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente, los compuestos representados por la fórmula (I'):

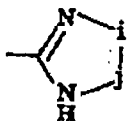


en donde el anillo A es un anillo de benceno el cual puede tener además un sustituyente aparte del grupo representado por R^2 ; R^1 es un átomo de hidrógeno o un residuo de hidrocarburo sustituido opcionalmente; R^3 es un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo; X muestra que el grupo fenileno y el grupo fenilo se enlazan directamente o por vía de un separador que tiene no más de dos cadenas atómicas; R^2 es un grupo carboxilo esterificado opcionalmente; Y es un enlace, -O-, -S(O) m - (donde m es 0, 1 o 2) o -N(R^4)- (donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido opcionalmente); y n es un número entero de 1 o 2] o sales del mismo (algunas veces posteriormente en este documento es referido como el compuesto (I')). Más específicamente, del ácido bencimidazol-7-carboxílico o un derivado del mismo dado a conocer en los documentos EP-A-

0425921 y EP-A-0459136, se puede emplear cualquier compuesto cristalino pobremente soluble.

De éstos, es preferible el compuesto (I'), el cual es el compuesto (I') en donde R^1 es un grupo alquilo inferior (de 1 a 5 átomos de carbono) (preferiblemente un grupo alquilo inferior (de 2 a 3 átomos de carbono)) sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo, un grupo amino, halógeno o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono); R^2 es un grupo representado por la fórmula: $-CO-D$, [en donde D es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, amino, halógeno, alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo, acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera), alcoxi-carboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, etcétera) o alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)]; el anillo A es un anillo de benceno el cual puede tener además, aparte del grupo representado por R^2 , los sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo F, Cl, Br, etcétera), alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), nitro, un grupo representado por la fórmula: $-CO-D'$ [en donde D' es un grupo

hidroxilo o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera) o alcoxi-carboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, ciclohexiloxycarboniloxi, etcétera)] y amino sustituido opcionalmente por alquilo inferior (de 1 a 4 átomos carbono) preferiblemente un anillo de benceno que tiene opcionalmente un sustituyente tal como alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, etcétera, diferentes de un grupo para R^2 , más preferiblemente un anillo de benceno que no tiene sustituyentes diferentes de un grupo para R^2 ; Y es un enlace, -O-, -S- o $N(R^4)$ - [en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)]: R^3 es un grupo tetrazolilo, un compuesto representado por la fórmula:



en donde i es -O- o -S-, j es $>C=O$, $>C=S$ o $>S(O)_m$ (en donde m es 0, 1 o 2), (por ejemplo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y similares) o un grupo carboxilo, cada uno de los cuales es protegido opcionalmente con alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido opcionalmente (por

ejemplo metilo, trifenilmetilo, metoximetilo, etoximetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, etcétera) o un grupo acilo (alcanoilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo, etcétera); n es 1; y X es un enlace.

Como el compuesto representado por la fórmula (I), se utiliza preferiblemente el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico, ácido 2-etoxi-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil}bencimidazol-7-carboxílico (candesartán) o 2-etoxi-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil}bencimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo (candesartán cilexetilo) y en particular se utiliza preferiblemente el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico.

Como las sales del compuesto representado por la fórmula (I), se pueden mencionar sales farmacéuticamente aceptables y se pueden mencionar, por ejemplo, sales de un compuesto representado por la fórmula (I) con una base inorgánica, sales del mismo con una base orgánica, sales del mismo con un ácido inorgánico, sales del mismo con un ácido orgánico, sales del mismo con un aminoácido básico o ácido y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con una

base inorgánica se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de aluminio, sal de amonio y similares. Como ejemplos preferibles de sales con la base inorgánica se pueden mencionar, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con un ácido inorgánico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con un ácido orgánico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con un aminoácido básico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares y como ejemplos preferibles de las sales con un aminoácido ácido se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Como el ingrediente activo utilizado en la presente invención es preferible el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico (compuesto A).

Como la sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo a utilizarse en la presente invención, se utiliza una sustancia similar a grasa y aceite que tiene generalmente un punto de fusión de aproximadamente 20°C a 90°C, preferiblemente de 20°C a 60°C. Cualquier sustancia se puede utilizar siempre y cuando no afecte de manera adversa al ingrediente activo. En la producción de la composición farmacéutica de la presente invención, la sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo se puede agregar uniformemente con el ingrediente activo en comparación con sustancias similares a grasa y aceite que tienen un punto de fusión alto y, como resultado, se puede obtener una composición farmacéutica más estable sin descomposición y similares del ingrediente activo. La sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo puede ser soluble o insoluble en agua. Como se utiliza en este documento, los ejemplos de una sustancia similar a grasa y aceite soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo incluyen el polímero de óxido de alquileno

mencionado posteriormente. Como la sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo a utilizarse en la presente invención se pueden mencionar, por ejemplo, hidrocarburo, ácido graso superior, alcohol superior, éster de ácido graso de alcohol polihídrico, éter de alcohol superior de alcohol polihídrico, polímero o copolímero de óxido de alquileo y similares, de los cuales se utilizan preferiblemente el éster de ácido graso de alcohol polihídrico, éter de alcohol superior de alcohol polihídrico, polímero o copolímero de óxido de alquileo, particularmente, polímero de óxido de alquileo.

Como hidrocarburo se pueden mencionar, por ejemplo, el n-alcano que tiene de 17 a 50 átomos de carbono tal como n-heptadecano, n-octadecano, n-nonadecano, n-eicosano, n-heneicosano, n-docosano, n-tricosano, n-tetracosano, n-pentacosano, n-triacontano, n-pentatriacontano, n-tetracontano, n-pentacontano y similares y mezclas de los mismos (vaselina, cera de parafina, cera microcristalina, etcétera) y similares.

Como el ácido graso superior se puede mencionar, por ejemplo, el ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico

y una mezcla de los mismos, ácido graso superior recuperado de grasa y aceite naturales y similares.

Como el alcohol superior se pueden mencionar, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquílico y una mezcla de los mismos, alcohol superior recuperado de aceite natural y similares.

Como el éster de ácido graso de alcohol polihídrico, se pueden mencionar los ésteres de alcohol que tienen dos o más grupos hidroxilo en una molécula (por ejemplo, alquilenglicol tal como etilenglicol, propilenglicol y similares, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o copolímeros de los mismos y similares, sacáridos tales como sorbitol, sacarosa y similares, compuesto de deshidratación intramolecular de sorbitol tal como 1,5-sorbitan, 1,4-sorbitan, 3,6-sorbitan y similares, glicerol, dietanolamina, pentaeritritol y similares) y ácido graso (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido heptadecílico, ácido esteárico, ácido nonadecánico, ácido undecilénico, ácido oléico, ácido elaidico, ácido sórbico,

ácido linólico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido estearólico y similares), específicamente, por ejemplo, éster de ácido graso de sorbitan que tiene un peso molecular de 400 a 900 tales como monoestearato de sorbitan, triestearato de sorbitan, monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan y similares; éster de ácido graso de polioxialquileno-sorbitan que tiene un peso molecular de 1000 a 1500 tales como triestearato de polioxietileno-sorbitan, monooleato de polioxietileno-sorbitan, tripalmitato de polioxietileno-sorbitan y similares; ésteres de ácido graso de polioxialquileno-sorbitol tales como hexaestearato de polioxietileno-sorbitol, hexaoleato de polioxietileno-sorbitol, triestearato de polioxietileno-sorbitol, tetralaurato de polioxietileno-sorbitol y similares; derivados de cera de abeja de polioxietileno-sorbitol tal como derivado de cera de abeja de polioxietileno-sorbitol y similares; derivados de lanolina de polioxialquileno tales como derivados de lanolina de polioxietileno y similares; ésteres de ácido graso de propilenglicol que tienen un peso molecular de 200 a 700 tales como monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, dimiristato de propilenglicol, dipalmitato de propilenglicol, diestearato de propilenglicol y similares;

éster de ácido graso de alquilenglicol tales como ésteres de ácido graso de etilenglicol que tienen un peso molecular de 500 a 1200 tales como monolaurato de etilenglicol, palmitato de etilenglicol, margarato de etilenglicol, estearato de etilenglicol, dilaurato de etilenglicol, dimiristato de etilenglicol, dipalmitato de etilenglicol, dimargarato de etilenglicol y similares; derivados de aceite de ricino de polioxialquileo que tienen un peso molecular de 3,500 a 4,000 tal como el derivado del aceite de ricino de polioxietileno y similares; ésteres de ácidos grasos de polioxialquileo que tienen un peso molecular de 1900 a 1200 tales como estearato de polioxietileno, oleato de polioxietileno, palmitato de polioxietileno, linolato de polioxietileno y similares; ésteres de ácido monograso de glicerol que tienen un peso molecular de 300 a 600 tales como monoacetato de glicerol, monopropionato de glicerol, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monolinolato de glicerol y similares; ésteres de sacarosa de ácidos grasos que tienen un peso molecular de 400 a 1,300 tales como monolaurato de sacarosa, monomiristato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, trimiristato de sacarosa, tripalmitato de sacarosa, triestearato de sacarosa

y similares.

Como los éteres de alcohol superior de alcohol polihídrico, se utilizan frecuentemente éteres de alcohol polihídrico (aquellos citados como el componente de alcohol del éster de ácido graso mencionado anteriormente de alcohol polihídrico) y alcohol de ácido graso superior (por ejemplo alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol octílico, alcohol decílico), específicamente, por ejemplo, éteres de alcohol superior de polioxietileno tales como éter de alcohol laurílico de polioxietileno, éter de alcohol cetílico de polioxietileno, éter de alcohol estearílico de polioxietileno, éter de alcohol oleílico de polioxietileno, éter de alcohol octílico de polioxietileno, éter de alcohol decílico de polioxietileno y similares, éteres de alcohol superior de polioxipropilénpolioxietileno tales como éter de alcohol cetílico de polioxipropilénpolioxietileno, éter de alcohol estearílico de polioxipropilénpolioxietileno, éter de alcohol oleílico de polioxipropilénpolioxietileno, éter de alcohol octílico de polioxipropilénpolioxietileno, éter de alcohol laurílico de polioxipropilénpolioxietileno y similares.

Como los polímeros de óxido de alquileo, se utilizan preferiblemente aquellos que tienen un peso

molecular de 1,000 a 10,000 (por ejemplo, polietilenglicol 6000 (Macrogol 6000) etcétera). Como el óxido de alquileo se pueden mencionar, por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de trimetileno, tetrahidrofurano y similares (preferiblemente, óxido de etileno). Como los copolímeros de óxido de alquileo, se utiliza preferiblemente un copolímero de dos o más de los óxidos de alquileo mencionados anteriormente y que tienen un peso molecular de 1,000 a 10,000. Estas sustancias similares a grasa y aceite que tienen un punto de fusión bajo se pueden utilizar solas o en una combinación de dos o más clases de las mismas.

Como la sustancia aglutinante de viscosidad baja a utilizarse en la presente invención, se utiliza una sustancia aglutinante que tiene una viscosidad menor que aproximadamente 6 mPa·s, de preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 6 mPa·s, de manera más preferible de aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mPa·s, medida a 20°C utilizando un viscosímetro modelo B de solución acuosa al 2% (viscosímetro de tipo Brookfield) y se utiliza cualquier sustancia aglutinante siempre y cuando no ejerza una influencia adversa sobre el ingrediente activo. Como la sustancia aglutinante se utilizan, por ejemplo, un derivado de celulosa, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente

pregelatinizado, polivinilpirrolidona, pululano, dextrina, goma arábica y similares, dándole preferencia a los derivados de celulosa. Como el derivado de celulosa se utilizan, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares, dándole preferencia a la hidroxipropilcelulosa.

Como la sustancia aglutinante de viscosidad baja a utilizarse en la presente invención, es preferible la hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, productos comercialmente disponibles tales como NIPPON SODA CO., LTD. grado SSL, grado SL y similares) que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mPa·s medida a 20°C utilizando un viscosímetro modelo B de solución acuosa al 2%.

Como la composición farmacéutica sólida de la presente invención se puede mencionar, por ejemplo, una forma de dosificación sólida que es adecuada para la administración oral tal como una tableta, gránulo, gránulos finos, cápsula, píldora y similares, dándole preferencia a la tableta.

La forma de dosificación sólida se puede producir por medio de un método conocido per se (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa 14^a Edición, General Principles). Por ejemplo, una tableta se puede producir al incorporar una sustancia aglutinante de viscosidad baja y una

sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo en el ingrediente activo, seguido por sujetar la mezcla al moldeo. La incorporación se conduce por medio de un método empleado convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas, tal como mezcla, amasadura, heñido, tamizado, agitación y similares. Por ejemplo, una sustancia aglutinante de viscosidad baja, un ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo se pueden mezclar directamente (adición en un estado de polvo) o se agrega un solvente a la mezcla, seguido por la amasadura, granulación y secado convencionales. Alternativamente, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja se disuelven en un solvente adecuado, luego la solución se mezcla uniformemente con el ingrediente activo, seguido por la amasadura, granulación y secado convencionales (adición en un estado líquido). Adicionalmente, un material líquido que contiene una sustancia aglutinante de viscosidad baja y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo y un material líquido que contiene el ingrediente activo se pueden pulverizar independientemente sobre un material en polvo tal como un excipiente, seguido por la mezcla del

material resultante. En el caso de la "adición en un estado líquido", se puede emplear cualquier solvente el cual no ejerce influencia indeseable sobre el ingrediente activo, por ejemplo, agua, dimetilformamida, acetona, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, cloruro de metileno, tricloroetano etcétera. Después de completar la combinación, el material se sujeta a un proceso de moldeo convencional bajo presurización para preparar tabletas que contienen el ingrediente activo. El moldeo bajo presurización significa que un material se comprime bajo presurización en una forma deseada, lo cual se refiere mucho más generalmente a la formación de tabletas.

También es posible agregar una variedad de aditivos para emplearse para la preparación de la composición farmacéutica, sólida de la presente invención en un paso adecuado. Por ejemplo, se pueden agregar los excipientes tales como celulosa cristalina (por ejemplo Avicel PH 101 (manufacturado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)), carboximetilcelulosa de calcio, almidón de maíz, almidón de trigo, lactosa, sacarosa, glucosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de sodio, etcétera, sustancias aglutinantes tales como goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa

(algunas veces en este documento más adelante abreviada como HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, etcétera, lubricantes tales como estearato de magnesio, talco, silicato de aluminio sintético, lauril-sulfato de sodio, ácido bórico, óxido de magnesio, parafina, etcétera, colorantes, agentes saborizantes, agentes para mejorar el olor y similares.

Adicionalmente, la composición farmacéutica, sólida de la presente invención también se puede preparar en tabletas revestidas. El revestimiento se puede conducir por medio de un método conocido *per se*. Como los agentes de revestimiento, se pueden utilizar agentes de revestimiento convencionales (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etcétera) y como agentes auxiliares para el revestimiento se hace uso de, por ejemplo, polietilenglicol 6000, polisorbato (por ejemplo Tween 80^{MR} etcétera), óxido de titanio y pigmentos tales como óxido de hierro rojo.

La composición farmacéutica, sólida de la presente invención contiene una sustancia aglutinante de viscosidad baja en una proporción de (la tableta revestida está sin revestimiento) 0.5 - 15% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, más preferiblemente 2 - 5% en peso, en la composición. La sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de

fusión bajo está contenida en una proporción de (la tableta revestida está sin revestimiento) 0.5 - 15% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, más preferiblemente 2 - 5% en peso, en la composición. El ingrediente activo está contenido en una proporción de (la tableta revestida está sin revestimiento) 0.1 - 40% en peso, preferiblemente 1 - 30% en peso, más preferiblemente 2 - 25% en peso, en la composición. El contenido del ingrediente activo es de aproximadamente 1 - aproximadamente 150 mg, de preferencia de aproximadamente 2 - aproximadamente 100 mg, de manera más preferible de aproximadamente 2 - aproximadamente 80 mg.

Desde el aspecto de desintegrabilidad, la composición farmacéutica, sólida de la presente invención se desintegra preferiblemente dentro de 30 minutos en una solución acuosa. La composición farmacéutica, sólida de la presente invención obtenida de esta manera por medio de la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja al ingrediente activo suprime la descomposición con el tiempo debido al moldeo y se vuelve una preparación extremadamente útil desde el punto de vista clínico que es superior en la propiedad de disolución.

La composición farmacéutica, sólida de la presente

invención se puede administrar de manera segura como un agente farmacéutico para un mamífero (por ejemplo, humano, perro, conejo, rata, ratón y similares).

La dosis de un paciente particular se determina en consideración a la edad, peso corporal, condición de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos y similares, así como también la gravedad de la enfermedad para la cual el paciente se está sometiendo al tratamiento. La dosis diaria es de aproximadamente 0.05 - 500 mg, preferiblemente de 0.1 - 100 mg, como un compuesto representado por la fórmula (I).

Como la "sustancia aglutinante de viscosidad baja", "ingrediente activo" y "sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo" en el "método para mejorar la disolución de un ingrediente activo de una composición farmacéutica, sólida que comprende el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, el cual comprende utilizar una sustancia aglutinante de viscosidad baja" de la presente invención, se pueden mencionar aquellos mencionados anteriormente y similares. Como la "composición farmacéutica, sólida", se pueden mencionar aquellas ejemplificadas como la composición farmacéutica, sólida, mencionada anteriormente de la presente

invención y similares. De acuerdo con el método de la presente invención, por ejemplo, la disolución del ingrediente activo de una composición farmacéutica, sólida se puede mejorar por medio de la adición de una sustancia aglutinante de viscosidad baja a una composición farmacéutica, sólida que contiene el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo.

Ejemplos

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación al hacer referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Referencia, los cuales no se deben considerar como limitantes.

El compuesto A es el ácido 2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (punto de fusión: 191°C, solubilidad en agua a 20°C de aproximadamente 0.006 g/L). En los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, los productos compatibles de la Farmacopea Japonesa 14^a Edición o Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 se utilizaron como los aditivos de preparación. De los aditivos de preparación, mientras que el estearato de magnesio también es el producto compatible de la Farmacopea Japonesa 14^a Edición, como otros

aditivos de preparación, tiene particularmente una relación de contenido de ácido esteárico no menor que aproximadamente 90% (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.).

Ejemplo 1

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 1), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un troquel biconvexo de 8.0 mm ϕ a un peso de 200 mg, presión 8.5 kN.

Ejemplo 2

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 1), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una

solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AF-1) con un troquel convexo tipo ovalado de 13 mm x 8 mm a un peso de 400 mg, presión 10.5 kN.

Ejemplo 3

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-55) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI

SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 7 mmφ a un peso de 130 mg, presión 7 kN.

Ejemplo 4

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 8.5 mmφ a un peso de 260 mg, presión 7 kN.

Ejemplo 5

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000

como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 7 mm ϕ a un peso de 130 mg, presión 7 kN.

Ejemplo 6

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un

troquel biconvexo de 8.5 mm ϕ a un peso de 260 mg, presión 7 kN.

Ejemplo de Referencia 1

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación, el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 6.5 mm ϕ a un peso de 100 mg, presión 7 kN.

Ejemplo de Referencia 2

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación, el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y

aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un troquel biconvexo de 8.0 mm ϕ a un peso de 200 mg, presión 8.5 kN.

Ejemplo de Referencia 3

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación, el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation,

AUTOGRAPH AG-1) con un troquel convexo tipo ovalado de 13 mm x 8 mm a un peso de 400 mg, presión 10.5 kN.

Ejemplo de Referencia 4

Al 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (10 g) se agregó NaOH 0.40 N (167 mL) y la mezcla se agitó a 65-75°C durante 1-1.5 horas. La mezcla se ajustó a pH 8 a temperatura ambiente con HCl 1 N, se agregó carbón activado (0.5 g) y la mezcla se agitó. El carbón activado se filtró y el residuo se lavó con agua (17 mL). La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1N a 0-5°C. La mezcla se agitó a 40-45°C y luego a 0-10°C. Los cristales precipitados se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con agua (17 mL x 2 veces) y se secaron a 40°C para proporcionar el compuesto A como un polvo color blanco (9.3 g, rendimiento del 96%).

Ejemplo de Referencia 5

Al 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (10 g) se agregó NaOH 0.36 N (150 mL) y la mezcla se agitó a 65-75°C durante 1.5

horas. La mezcla se ajustó a pH 8 a temperatura ambiente con HCl 1N, se agregó carbón activado (0.5 g) y la mezcla se agitó. El carbón activado se filtró y el residuo se lavó con agua (50 mL). La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 0.5 N a 9-15°C. La mezcla se agitó a 40-45°C y luego a 5-15°C. Los cristales precipitados se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con agua (20 mL) y se secaron a 40°C para proporcionar el compuesto A como un polvo color blanco (9.3 g, rendimiento del 96%).

Ejemplo Experimental

Las tabletas obtenidas en los Ejemplos 1, 2 y Ejemplos de Referencia 1, 2, 3 se sometieron a una prueba de acuerdo con el Método de Prueba de Disolución 2 (Método de Paletas, 50 rpm, 37°C) y utilizando una mezcla de amortiguador de fosfato, pH 6.8/agua (1:1), 900 mL, como solución de prueba.

Tabla 1

Composición	Ej. de Ref. 1	Ej. de Ref. 2	Ej. de Ref. 3	Ejemplo 1	Ejemplo 2
compuesto A	10.0	20.0	40.0	20.0	40.0
lactosa	51.0	102.0	204.0	102.0	204.0
almidón de maíz	23.0	46.0	92.0	46.0	92.0
hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6-10 mPa·s)	3.0	6.0	12.0	-	-
hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2-3.4 mPa·s)	-	-	-	6.0	12.0
macrogol 6000 ^{MR}	3.0	6.0	12.0	6.0	12.0
hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	9.5	19.0	38.0	19.0	38.0
estearato de magnesio	0.5	1.0	2.0	1.0	2.0
total	100.0	200.0	400.0	200.0	400.0

Tabla 2

composición	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
compuesto A	20	40	40	80
lactosa	53.9	107.8	29.3	58.6
almidón de maíz	20	40	13	26
hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2-3.4 mPa·s)	4	8	4	8
macrogol 6000 ^{MR}	4	8	4	8
hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	12.4	24.8	13	26

celulosa cristalina	15	30	26	52
estearato de magnesio	0.7	1.4	0.7	1.4
total	130	260	130	260
forma	7 mmϕ	8.5 mmϕ	7 mmϕ	8.5 mmϕ

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, una tableta que contiene una sustancia aglutinante de viscosidad baja muestra una propiedad de disolución superior en comparación con una tableta que contiene una sustancia aglutinante que

tiene una viscosidad convencional y por medio de la adición de una sustancia aglutinante de viscosidad baja, la propiedad de disolución del fármaco se pudo controlar fácilmente.

Aplicabilidad Industrial

Puesto que la composición farmacéutica, sólida de la presente invención es simultáneamente superior en la estabilidad y la propiedad de disolución, es extremadamente útil como una técnica de preparación de productos farmacéuticos.

Esta solicitud se basa en la solicitud No. 2006-218145 presentada en Japón, los contenidos de la cual se incorporan en este documento a manera de referencia.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que es superior en la estabilidad y la propiedad de disolución, en donde se mejora la propiedad de disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida que contiene una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que contiene un ingrediente activo, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja y un método para mejorar la disolución de un ingrediente activo de una composición farmacéutica sólida que contiene el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, el cual incluye utilizar una sustancia aglutinante de viscosidad baja.