

**COMPOSICIÓN GRANULAR, MÉTODO DE PRODUCCIÓN PARA
COMPOSICIÓN GRANULAR Y MÉTODO DE MEJORA DE LA PROPIEDAD
DE DISOLUCIÓN PARA COMPOSICIÓN GRANULAR**

Campo técnica

[0001]

La presente invención se refiere a una composición granular que contiene 2-{4-[N-(5,6-difenilpiradin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (de ahora en más en la presente mencionada como "compuesto (I)"). Por otra parte, la presente invención se refiere a un método de producción para una composición granular que contiene el compuesto (I). Por otra parte, la presente invención se refiere a un método de mejora de la propiedad de disolución para mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) en una composición granular que contiene el compuesto (I).

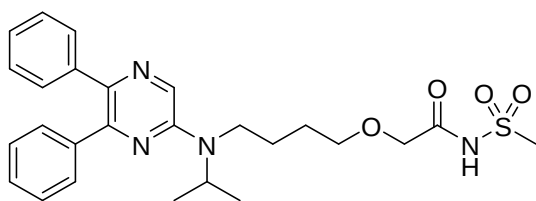
Arte previo

[0002]

Se sabe que el compuesto (I) representado por la siguiente fórmula estructural tiene un excelente efecto agonista del receptor de prostaglandina I_2 (también mencionado como PGI_2) y muestra varios efectos medicinales tales como efecto inhibidor de la agregación plaquetaria, un efecto vasodilatador, un efecto dilatador de la

musculatura lisa bronquial, un efecto inhibidor de la deposición de los lípidos y un efecto inhibidor de la activación leucocitaria (por ejemplo, Documento de patente 1). Por otra parte, el compuesto (I) se prescribe como un comprimido.

[Quím. 1]



(I)

Documentos del arte previo

Documento de patente

[0003]

[Documento de patente 1] WO 2002/088084

Documentos no patentes

[0004]

[Documento no patente 1] Hepathology, 2007, Vol. 45, No. 1, pp. 159-169

[Documento no patente 2] Folia Pharmacologica Japonica, Vol. 117, No. 2, pp. 123-130, 2001, Abstract

[Documento no patente 3] International Angiology, 29, Suppl. 1 a No. 2, pp. 49-54, 2010

[Documento no patente 4] Jpn. J. Clin. Immunol., 16(5), 409-414, 1993

[Documento no patente 5] Jpn. J. Thromb. Hemost., 1:2, pp. 94-105, 1990, Abstract

[Documento no patente 6] J. Rheumatol., 2009, 36(10), 2244-2249

[Documento no patente 7] Japan J. Pharmacol., 43, pp. 81-90, 1987

[Documento no patente 8] New Engl. J. Med., 2015, 24, 2522-2533

[Documento no patente 9] CHEST 2003, 123, 1583-1588

[Documento no patente 10] Br. Heart J., 53, pp. 173-179, 1985

[Documento no patente 11] The Lancet, 1, 4880, pt 1, pp. 569-572, 1981

[Documento no patente 12] Eur. J. Pharmacol., 449, pp. 167-176, 2002

[Documento no patente 13] The Journal of Clinical Investigation, 117, pp. 464-472, 2007

[Documento no patente 14] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 296: L648-L656, 2009

Síntesis de la invención

Problemas para resolver por medio de la invención

[0005]

En general es difícil que los niños y las personas mayores que tienen una baja capacidad de tragar ingieran un comprimido. Como un comprimido que se traga fácilmente, se ha desarrollado un comprimido de desintegración o un comprimido masticable, pero no es necesario decir que sea un comprimido que se toma fácilmente para las personas mayores con poca salivación.

[0006]

Por otro lado, una preparación granular (composición granular) como un polvo, un gránulo fino, un gránulo, un comprimido granular o un jarabe seco es tomada fácilmente también por las personas mayores y, en consecuencia, se mejora la aceptación de la medicación y también es mayor el grado de libertad para cambiar la dosis y por ello, una preparación de este tipo es muy útil.

[0007]

Por otra parte, en un caso en el que se produce una preparación, se usa en general una técnica de formulación para incrementar la propiedad de disolución de un componente medicinal. En general, la propiedad de disolución de un componente medicinal de un comprimido depende de un tiempo hasta que el comprimido se desintegre en un gránulo o un polvo. En consecuencia, en un caso de un comprimido, la rápida disolución de un componente medicinal no se puede esperar en comparación con un caso

de un gránulo o un polvo.

[0008]

En vista de ello, se ha deseado una formulación de una composición granular que contiene el compuesto (I). Una composición granular como un gránulo es generalmente un material granulado y se prepara en general por medio de un método de granulación de lecho fluido, o similares. Sin embargo, en el proceso de estudio, la formulación de un gránulo que contiene el compuesto (I), se reveló que la propiedad de disolución del compuesto (I) es baja en un gránulo obtenido por un método de granulación de lecho fluido. Es decir, se reveló que en una composición granular que contiene el compuesto (I), sólo por adhesión de un excipiente, o similares al compuesto (I), la disolución de compuesto (I) es lenta y la propiedad de disolución es baja.

[0009]

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método de producción para una composición granular capaz de mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I). Por otra parte, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método de mejora de la propiedad de disolución capaz de mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) en una composición granular. Por otra parte, un objeto de la presente

invención consiste en proporcionar una composición granular capaz de mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I).

Medios para resolver los problemas

[0010]

Como resultado de intensos estudios para resolver los problemas anteriores, los presentes inventores hallaron que la propiedad de disolución del compuesto (I) se mejora mezclando el compuesto (I) y al menos uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido, seguido de moldeo por compresión en la producción de una composición granular y, así, completaron la presente invención.

[0011]

La presente invención es un método de producción para una composición granular que contiene el compuesto (I), que incluye una etapa de moldeo por compresión de moldeo por compresión de una mezcla obtenida por mezcla del compuesto (I) y al menos uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido, obteniendo así un material moldeado por compresión.

[0012]

Por otra parte, en la presente invención, se

prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular es mayor que la propiedad de disolución del compuesto (I) en la mezcla antes de la etapa de moldeo por compresión.

[0013]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, la porosidad de la composición granular sea del 45% o menos.

[0014]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, el tamaño del gránulo de la composición granular sea menor que 5 mm.

[0015]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, la etapa de moldeo por compresión se lleve a cabo por cualquiera de un método de compresión por laminación, un método de compresión para comprimidos, un método de

fabricación de briquetas, un método de formación de lingotes y un método de granulación por extrusión.

[0016]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, en la etapa de moldeo por compresión, el método de granulación por extrusión se lleve a cabo usando una extrusora que extruye la mezcla a través de una parte de un agujero y el diámetro de la parte de un agujero va de 0,2 mm a 0,5 mm.

[0017]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, también se incluya una etapa de trituración para triturar el material moldeado por compresión.

[0018]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de producción para una composición granular que tiene la configuración anterior, la composición granular sea un gránulo, un polvo, un relleno de una cápsula, un comprimido granular, un jarabe seco o un gránulo fino.

[0019]

Por otra parte, la presente invención es un método de mejora de la propiedad de disolución para mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) en una composición granular que contiene el compuesto (I), que incluye una etapa de moldeo por compresión de moldeo por compresión de una mezcla obtenida por mezcla del compuesto (I) y al menos uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido, obteniendo así un material moldeado por compresión.

[0020]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de mejora de la propiedad de disolución que tiene la configuración anterior, la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular sea mayor que la propiedad de disolución del compuesto (I) en la mezcla antes de la etapa de moldeo por compresión.

[0021]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de mejora de la propiedad de disolución que tiene la configuración anterior, la porosidad de la composición granular sea del 45% o menos.

[0022]

Por otra parte, en la presente invención, se

prefiere que en el método de mejora de la propiedad de disolución que tiene la configuración anterior, el tamaño del gránulo de la composición granular sea menor que 5 mm.

[0023]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de mejora de la propiedad de disolución que tiene la configuración anterior, la etapa de moldeo por compresión se lleve a cabo por cualquiera de un método de compresión por laminación, un método de compresión para comprimidos, un método de fabricación de briquetas, un método de formación de lingotes y un método de granulación por extrusión.

[0024]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de mejora de la propiedad de disolución que tiene la configuración anterior, en la etapa de moldeo por compresión, el método de granulación por extrusión se lleve a cabo usando una extrusora que extruye la mezcla a través de una parte de un agujero y el diámetro de la parte de un agujero sea de 0,2 mm a 0,5 mm.

[0025]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de mejora de la propiedad de

disolución que tiene la configuración anterior, también se incluya una etapa de trituración del material moldeado por compresión.

[0026]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en el método de mejora de la propiedad de disolución que tiene la configuración anterior, la composición granular sea un gránulo, un polvo, un relleno de una cápsula, un comprimido granular, un jarabe seco o un gránulo fino.

[0027]

Una composición granular de la presente invención está en un estado en el que el compuesto (I) y al menos uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido se mezclan y tiene una porosidad del 45% o menos.

[0028]

Por otra parte, en la presente invención, se prefiere que en la composición granular que tiene la configuración anterior, la composición granular tenga un tamaño de gránulo menor que 5 mm.

[Efectos de la invención]

[0029]

De acuerdo con el método de producción para una

composición granular de la presente invención, se puede obtener una composición granular en la que se mejora la propiedad de disolución del compuesto (I). Por otra parte, de acuerdo con el método de mejora de la propiedad de disolución de la presente invención, se puede mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular. Por otra parte, de acuerdo con la composición granular de la presente invención, se puede mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I).

Breve descripción de los dibujos

[0030]

[FIG. 1] FIG. 1 es un diagrama del espectro de difracción de polvos por rayos X de un cristal del compuesto (I) de la forma I contenido en una composición granular de una forma de realización de la presente invención. El eje vertical representa una intensidad pico (unidad: cps) y el eje horizontal representa un ángulo de difracción 2θ (unidad: $^{\circ}$).

[FIG. 2] FIG. 2 es un diagrama del espectro de difracción de polvos por rayos X de un cristal del compuesto (I) de la forma II contenido en una composición granular de una forma de realización de la presente invención. El eje vertical representa una intensidad pico (unidad: cps) y el eje horizontal representa un ángulo de

difracción 2θ (unidad: $^{\circ}$).

[FIG. 3] FIG. 3 es un diagrama del espectro de difracción de polvos por rayos X de un cristal del compuesto (I) de la forma III contenido en una composición granular de una forma de realización de la presente invención. El eje vertical representa una intensidad pico (unidad: cps) y el eje horizontal representa un ángulo de difracción 2θ (unidad: $^{\circ}$).

[FIG. 4] FIG. 4 es un diagrama de proceso que muestra una etapa de producción de una composición granular de una forma de realización de la presente invención.

[FIG. 5] FIG. 5 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min).

[FIG. 6] FIG. 6 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en el Ejemplo 2 y el Ejemplo comparativo 2. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min).

[FIG. 7] FIG. 7 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje

horizontal representa un tiempo (unidad: min).

[FIG. 8] FIG. 8 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en el Ejemplo 4 y el Ejemplo comparativo 4. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min).

[FIG. 9] FIG. 9 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en el Ejemplo 5 y el Ejemplo comparativo 5. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min).

[FIG. 10] FIG. 10 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en los Ejemplos 6 a 8 y el Ejemplo comparativo 6. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min).

[FIG. 11] FIG. 11 es una vista que muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en los Ejemplos comparativos 7 y 8. El eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min).

Modo de llevar a cabo la invención

[0031]

De ahora en más en la presente, se describirá una

composición granular de una forma de realización de la presente invención. La "composición granular" como se usa en la presente significa un material obtenido por procesamiento de un materia prima en polvo en una forma granular que es mayor que la materia prima en polvo a través de la etapa de mezcla mencionada más abajo y la etapa de moldeo por compresión.

[0032]

<1. Configuración de la composición granular>

La composición granular de esta forma de realización incluye, por ejemplo, un gránulo, un polvo, un gránulo fino, un comprimido granular, un jarabe seco, y similares. Por otra parte, se puede usar la composición granular, por ejemplo, en forma de una preparación sólida oral para administración oral directa. Por otra parte, también se puede usar la composición granular, por ejemplo, como una suspensión obtenida por dispersión de la composición en agua, un jarabe, o similares. Por otra parte, la composición granular también se puede usar por relleno en una cápsula. Es decir, la composición granular se puede utilizar como un relleno de una cápsula.

[0033]

La composición granular contiene el compuesto (I) y un excipiente. Por ejemplo, el compuesto (I) se puede producir con facilidad de acuerdo con el método descrito

en el Documento de patente 1. Por otra parte, en el compuesto (I), existen las siguientes tres formas de cristales (un cristal de la forma I, un cristal de la forma II y un cristal de la forma III).

[0034]

FIGS. 1 a 3 son los diagramas del espectro de difracción de polvos por rayos X (diagramas de difracción de polvos por rayos X) del cristal de la forma I, el cristal de la forma II y el cristal de la forma III, respectivamente. En cada dibujo, el eje vertical representa una intensidad pico (unidad: cps) y el eje horizontal representa un ángulo de difracción 2θ (unidad: $^{\circ}$). El espectro de difracción de polvos por rayos X se midió usando un difractómetro por rayos X (RINT-Ultima III, fabricado por Rigaku Corporation). En ese tiempo, el objetivo era Cu, el voltaje se fijó en 40 kV, la corriente se fijó en 40 mA y la velocidad de barrido se fijó en $4^{\circ}/\text{min}$.

[0035]

(1) El diagrama por difracción de polvos por rayos X del cristal de la forma I se obtiene usando una radiación Cu- $K\alpha$ ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$) y el cristal de la forma I muestra picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción (2θ): $9,4^{\circ}$, $9,8^{\circ}$, $17,2^{\circ}$ y $19,4^{\circ}$ en el espectro de difracción de polvos por rayos X del compuesto (I).

(2) El diagrama por difracción de polvos por rayos X del cristal de la forma II se obtiene usando una radiación Cu-K α ($\lambda=1,54$ Å) y el cristal de la forma II muestra picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción (2θ): $9,0^\circ$, $12,9^\circ$, $20,7^\circ$ y $22,6^\circ$ en el espectro de difracción de polvos por rayos X del compuesto (I).

(3) El diagrama por difracción de polvos por rayos X del cristal de la forma III se obtiene usando una radiación Cu-K α ($\lambda=1,54$ Å) y el cristal de la forma III muestra picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción (2θ): $9,3^\circ$, $9,7^\circ$, $16,8^\circ$, $20,6^\circ$ y $23,5^\circ$ en el espectro de difracción de polvos por rayos X del compuesto (I).

[0036]

El compuesto (I) contenido en la composición granular puede ser cualquiera de los cristales de la forma I, la forma II o la forma III antes mencionados o puede ser una mezcla de estos cristales o puede ser amorfo. Como el cristal del compuesto (I), se prefiere el cristal de la forma I.

[0037]

El excipiente contenido en la composición granular puede ser be al menos uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido. Incidentalmente, el alcohol de azúcar, el

almidón y el sacárido están contenidos preferentemente en una cantidad de 1 a 30000 partes en peso, con mayor preferencia, en una cantidad de 100 a 6000 partes en peso, con mayor preferencia aún, en una cantidad de 300 a 4000 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto (I).

[0038]

Como un ejemplo del alcohol de azúcar, se pueden ejemplificar D-manitol, eritritol, xilitol, D-sorbitol, isomalta, maltitol, lactitol, y similares. Se prefieren D-manitol, eritritol, xilitol, D-sorbitol e isomalta y se prefieren más D-manitol, eritritol e isomalta.

[0039]

Como un ejemplo del almidón, se pueden ejemplificar almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de trigo, y similares. Se prefieren almidón de maíz y de papa y se prefiere más el almidón de maíz.

[0040]

Como un ejemplo del sacárido, se pueden ejemplificar maltosa, trehalosa, lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, y similares. Se prefieren maltosa, trehalosa, glucosa y lactosa y se prefieren más glucosa y lactosa.

[0041]

Como se describirá más adelante en detalle, la composición granular está en un estado en el que una

mezcla de compuesto (I) y el excipiente se moldea por compresión. De acuerdo con ello, la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular se puede mejorar. Por otra parte, cuando la porosidad de la composición granular es del 45% o menos, la propiedad de disolución del compuesto (I) también se puede mejorar y, por ende, se prefiere tal configuración. Incidentalmente, la porosidad se describirá en detalle más abajo.

[0042]

Por otra parte, cuando el tamaño del gránulo de la composición granular es menor de 5 mm, la composición es ingerida fácilmente por una persona que toma la composición y también el grado de libertad para cambiar la dosis se incrementa y, por ello, se prefiere esta configuración. Cuando el tamaño del gránulo de la composición granular es de 3 mm o menos, la composición es ingerida más fácilmente por una persona que toma la composición y también el grado de libertad para cambiar la dosis también se incrementa y, por ello, se prefiere más tal configuración. Aquí, el "tamaño del gránulo" significa un "tamaño medio de gránulo" y se mide por medio de un método microscópico (método de observación visual) o un método de análisis por imágenes.

[0043]

La composición granular también puede contener varios tipos de aditivos farmacéuticos además del excipiente. Los aditivos farmacéuticos no están particularmente limitados, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y también farmacológicamente aceptables y por ejemplo, se pueden ejemplificar un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente fluidizante, un agente colorante, un agente de revestimiento, un agente enmascarador del sabor, un agente espumante, un endulzante, un agente saborizante, un antioxidante, un tensioactivo, un plastificante, un agente de revestimiento de azúcar, y similares. Estos aditivos farmacéuticos se pueden usar solos o dos o más tipos se pueden usar en combinación.

[0044]

Cuando la composición granular se recubre con un agente de revestimiento o un agente de revestimiento de azúcar por medio de un método conocido, es posible intentar mejorar el aspecto estético de la composición granular o asegurar su capacidad de discriminación y, por ello, se prefiere esta configuración. Por otra parte, cuando se incorpora un agente colorante en la composición granular, es posible intentar mejorar la fotoestabilidad de la composición granular o asegurar su capacidad de discriminación y, por ello, se prefiere esta configuración.

Por otra parte, cuando se incorpora un agente enmascarador del sabor o un agente saborizante en la composición granular, es posible mejorar fácilmente el sabor de la composición granular y, por ello, se prefiere esta configuración.

[0045]

Como el aglutinante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, macrogol, goma arábica, dextrano, alcohol polivinílico, almidón pregelatinizado, y similares.

[0046]

Como el disgregante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón parcialmente pregelatinizado, celulosa cristalina, almidón de maíz, y similares.

[0047]

Como el lubricante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de calcio, talco, ceras, DL-leucina, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, macrogol, ácido silícico anhidro liviano, y similares.

[0048]

Como el agente fluidizante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, ácido silícico anhidro liviano, dióxido de silicio hidratado, silicato de aluminio sintético, aluminometasilicato de magnesio, silicato de calcio, y similares.

[0049]

Como el agente colorante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, óxido de titanio, talco, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, Food Yellow No. 4, Food Yellow No. 4 Aluminum Lake, y similares.

[0050]

Como el agente de revestimiento, se pueden ejemplificar hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, etilcelulosa, un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico LD, acetato-succinato de hipromelosa, y similares.

[0051]

Como el agente enmascarador del sabor, se pueden ejemplificar, por ejemplo, fructosa, xilitol, glucosa, ácido DL-málico, y similares.

[0052]

Como el agente espumante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de

sodio seco, carbonato de calcio, y similares.

[0053]

Como el endulzante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, aspartame, acesulfame potasio, sucralosa, taumatina, fructosa, glucosa, Glycirrhiza, xilitol, y similares.

[0054]

Como el agente saborizante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, L-mentol, menta, y similares.

[0055]

Como el antioxidante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, nitrito de sodio, ácido ascórbico, vitamina E natural, tocoferol, y similares.

[0056]

Como el tensioactivo, se pueden ejemplificar, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitano, escualano, y similares.

[0057]

Como el plastificante, se pueden ejemplificar, por ejemplo, citrato de trietilo, propilenglicol, macrogol, y similares.

[0058]

Como el agente de revestimiento de azúcar, se pueden ejemplificar, por ejemplo, sacarosa, carbonato de calcio precipitado, goma arábica, alcohol polivinílico, caolín,

óxido de titanio, macrogol, ácido esteárico, etilcelulosa, y similares.

[0059]

El compuesto (I) tiene un excelente efecto agonista del receptor de PGI_2 y es de utilidad como un agente de prevención o un agente terapéutico para una enfermedad relacionada con PGI_2 , por ejemplo, ataque isquémico transitorio (TIA), neuropatía diabética (ver, por ejemplo, Documento no patente 1), gangrena diabética (ver, por ejemplo, Documento no patente 1), un trastorno circulatorio periférico (por ejemplo, arteriosclerosis crónica u oclusión arterial crónica (ver, por ejemplo, Documento no patente 2)), claudicación intermitente (ver, por ejemplo, Documento no patente 3), embolismo periférico (ver, por ejemplo, Documento no patente 5), enfermedad de Raynaud (ver, por ejemplo, Documento no patente 4), una enfermedad tisular conectiva (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) (ver, por ejemplo, Documento no patente 6), una enfermedad tisular conectiva mixta, un síndrome de vasculitis, reoclusión/reestenosis después de angioplastia transluminal coronaria percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis (por ejemplo, trombosis cerebral en fase aguda o embolismo pulmonar) (ver, por ejemplo, Documento no patente 5 o Documento no patente 7), hipertensión, hipertensión pulmonar como

hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (ver, por ejemplo, Documento no patente 8 o Documento no patente 9), una enfermedad isquémica (por ejemplo, infarto cerebral o infarto de miocardio (ver, por ejemplo, Documento no patente 10)), angina pectoris (por ejemplo, angina pectoris estable o angina pectoris inestable) (ver, por ejemplo, Documento no patente 11), glomerulonefritis (ver, por ejemplo, Documento no patente 12), nefropatía diabética (ver, por ejemplo, Documento no patente 1), insuficiencia renal crónica, alergia, asma bronquial (ver, por ejemplo, Documento no patente 13), úlcera, úlcera por presión, reestenosis después de intervención coronaria como aterectomía o implante de stent, trombocitopenia por diálisis, una enfermedad relacionada con fibrogénesis en un órgano o un tejido [por ejemplo, una enfermedad renal (por ejemplo, nefritis tubulointersticial), una enfermedad respiratoria (por ejemplo, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver, por ejemplo, Documento no patente 14), o similares), una enfermedad digestiva (por ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis viral, pancreatitis crónica o cáncer gástrico cirrósico), una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, fibrosis de miocardio), una enfermedad ósea o articular (por ejemplo, fibrosis de

médula ósea o artritis reumatoide), una enfermedad cutánea (por ejemplo, cicatriz posoperatoria, cicatriz por quemadura, queloides o cicatriz hipertrófica), una enfermedad obstétrica (por ejemplo, fibroide uterina), una enfermedad urinaria (por ejemplo, hipertrofia prostática), otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes de tipo I o adhesión orgánica posoperatoria)], disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética, disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil debida a insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil después de operación pélvica para resección de la próstata o disfunción eréctil vascular asociada con el envejecimiento o la arteriosclerosis), una enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica o úlcera intestinal asociada con enfermedad de Behcet), gastritis, úlcera gástrica, una enfermedad ocular isquémica (por ejemplo, oclusión arterial retinal, oclusión venosa retinal o neuropatía óptica isquémica), pérdida repentina de la audición, necrosis ósea avascular, un daño intestinal asociado con la administración de un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAID) (por ejemplo, diclofenac, meloxicam, oxaprozina, nabumetona,

indometacina, ibuprofeno, quetoprofeno, naproxeno o celecoxib) (no hay limitación particular siempre que sea un daño que ocurre, por ejemplo, en el duodeno, el intestino delgado o el intestino grueso, sin embargo, por ejemplo, un daño de la mucosa como erosión o úlcera que se presenta en el duodeno, intestino delgado o intestino grueso) o un síntoma (por ejemplo, parálisis, opacidad en la percepción sensorial, dolor, entumecimiento o una reducción en la capacidad de caminar) asociada con estenosis del canal espinal (por ejemplo, estenosis del canal espinal cervical, estenosis del canal espinal torácico, estenosis del canal espinal lumbar, estenosis espinal cervical y lumbar coexistente o estenosis espinal sacral). Además, la composición granular de la presente invención también es de utilidad como un agente de aceleración para la terapia génica o terapia angiogénica como trasplante de médula ósea autóloga o un agente de aceleración para angiogénesis en la revascularización periférica o terapia angiogénica.

[0060]

<2. Método de producción para composición granular y método de mejora de la propiedad de disolución para el compuesto (I) de esta forma de realización>

A continuación, se describirá un método de producción para la composición granular. FIG. 4 es un

diagrama de proceso que muestra una etapa de producción de la composición granular. La etapa de producción incluye una etapa de mezcla, una etapa de moldeo por compresión, una etapa de trituración, una etapa de clasificación y una etapa de adición. Incidentalmente, un método de mejora de la propiedad de disolución para mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular también se lleva a cabo de la misma manera que el método de producción.

[0061]

<2-1. Etapa de mezcla>

En la etapa de mezcla, el compuesto (I) en la forma de un polvo y al menos uno o más excipientes en la forma de un polvo seleccionados del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido se mezclan de modo uniforme, donde se obtiene una mezcla. Incidentalmente, la "mezcla" también incluye un caso en el que la llamada "granulación" se lleva a cabo de modo tal que el compuesto (I) y el excipiente se mezclen de modo uniforme y crezcan pequeñas partículas a grandes partículas por adhesión mutua y agregación de una pluralidad de pequeñas partículas.

[0062]

La etapa de mezcla se lleva a cabo usando un mezclador. El mezclador no está limitado en particular y,

por ejemplo, se pueden usar un mezclador de tipo rotativo con contenedor, un mezclador de tipo de agitación mecánica, un mezclador de tipo flujo de aire, un mezclador de tipo amasadora, o similares. Por otra parte, la etapa de mezcla se puede llevar a cabo usando un granulador como el mezclador. El granulador no está limitado en particular y, por ejemplo, un granulador de lecho fluido, un granulador de agitación, un granulador rotativo, o similares.

[0063]

<2-2. Etapa de moldeo por compresión >

En la etapa de moldeo por compresión después de la etapa de mezcla, la mezcla preparada en la etapa de mezcla se moldea por compresión, en donde se obtiene un material moldeado por compresión. En ese tiempo, se prefiere que la porosidad del material moldeado por compresión sea del 45% o menos. La etapa de moldeo por compresión se lleva a cabo usando una máquina de moldeo por compresión. El método de moldeo por compresión no está limitado en particular y, por ejemplo, se prefieren un método de compresión por laminación, un método de compresión para comprimidos, un método de fabricación de briquetas, un método de formación de lingotes o un método de granulación por extrusión.

[0064]

En el método de compresión por laminación (método de compactación por laminación), se usa un compactador de laminación como la máquina de moldeo por compresión. El compactador de laminación tiene dos rodillos en los que se dispone un eje de rotación en forma horizontal. Los dos rodillos se disponen uno frente a otro en una dirección ortogonal respecto del eje de rotación. Se proporciona una brecha predetermina entre los dos rodillos y los dos rodillos rotan en direcciones mutuamente opuestas.

[0065]

La mezcla obtenida en la etapa de mezcla se proporciona en la brecha entre los dos rodillos rotativos y la mezcla se moldea por compresión al aplicarle presión con los dos rodillos. De esta manera, la etapa de moldeo por compresión se lleva a cabo por medio del método de compresión por laminación, en donde se forma un material moldeado por compresión en forma de lámina (en forma de placa delgada) o en forma de copo. Incidentalmente, la superficie del rodillo puede ser lisa o puede tener finas irregularidades. Cuando se proporcionan finas irregularidades sobre la superficie del rodillo, la mezcla es retenida con facilidad sobre el rodillo, de modo que se puede mejorar la eficacia de la compresión y, por ello, se prefiere esta configuración.

[0066]

En ese tiempo, la magnitud de la presión aplicada a la mezcla no está limitada en particular siempre que la presión tenga tal magnitud que la propiedad de disolución del compuesto (I) se pueda mejorar y la presión sea preferentemente de 0,5 N/mm² o más, con mayor preferencia, de 0,5 a 25 N/mm², con mayor preferencia aún, de 0,5 a 10 N/mm².

[0067]

En el método de compresión para formación de comprimidos (método de formación de comprimidos), se usa una máquina para formación de comprimidos como la máquina de moldeo por compresión. Como máquina de formación de comprimidos, se puede usar, por ejemplo, una máquina para formación de comprimidos de tipo disparo simple, una máquina para formación de comprimidos de tipo rotativo, o similares. La máquina para formación de comprimidos tiene un mortero cilíndrico y un par de varillas metálicas superior e inferior (una troqueladora superior y una troqueladora inferior). En la etapa de moldeo por compresión, la troqueladora superior y la troqueladora inferior hacen de sándwich para la mezcla llenada en el mortero en la dirección vertical y realizan un moldeo por compresión. De esta manera, la etapa de moldeo por compresión se lleva a cabo por el método de compresión

para formación de comprimidos, formándose un material moldeado por compresión en forma de disco.

[0068]

En ese tiempo, la magnitud de la presión aplicada a la mezcla no está limitada en particular siempre que la presión tenga una magnitud tal que la propiedad de disolución del compuesto (I) se pueda mejorar y la presión sea preferentemente de 10 N/mm² o más. Por otra parte, la presión aplicada a la mezcla va, con mayor preferencia, de 10 a 1500 N/mm², con mayor preferencia aún, de 10 a 700 N/mm².

[0069]

En el método de formación de briquetas, se usa una máquina de formación de briquetas como la máquina de moldeo por compresión. La máquina de formación de briquetas tiene dos rodillos en los que se dispone en forma horizontal un eje de rotación. Los dos rodillos se disponen uno frente a otro en una dirección ortogonal respecto del eje de rotación. Se proporciona una brecha predeterminada entre los dos rodillos y los dos rodillos rotan en direcciones mutuamente opuestas. Sobre la superficie del rodillo, se proporciona una pluralidad de bolsillos en forma empotrada y se disponen en la dirección rotativa del rodillo. Incidentalmente, el bolsillo es una matriz de la briqueta y se prefiere que el volumen del

bolsillo sea de aproximadamente 0,3 cm³ a aproximadamente 200 cm³.

[0070]

En la etapa de moldeo por compresión, la mezcla preparada en la etapa de mezcla se proporciona a la brecha entre los dos rodillos rotativos y la mezcla se moldea por compresión por aplicación de una presión con los dos rodillos. De esta manera, la etapa de moldeo por compresión se lleva a cabo por medio del método de formación de briquetas, formándose una briqueta (material moldeado por compresión).

[0071]

En ese tiempo, la magnitud de la presión aplicada a la mezcla no está limitada en particular siempre que la presión tenga tal magnitud que la propiedad de disolución del compuesto (I) se pueda mejorar y la presión sea preferentemente de 10 N/mm² o más. Por otra parte, la presión aplicada a la mezcla va, con mayor preferencia, de 10 a 1500 N/mm², con mayor preferencia aún, de 10 a 700 N/mm².

[0072]

En el método de granulación por extrusión, se usa un granulador de extrusión como la máquina de moldeo por compresión. El granulador de extrusión tiene una cámara de almacenamiento en la que se almacena la mezcla

preparada en la etapa de mezcla y se abre una pluralidad de partes de agujeros circulares y una parte de compresión que comprime la mezcla en la cámara de almacenamiento hacia la pluralidad de las partes de los agujeros. El sistema de extrusión del granulador de extrusión incluye un sistema de extrusión de tornillo, un sistema de extrusión de émbolo, un sistema de extrusión de rodillo, y similares. La parte de compresión corresponde a un tornillo, un émbolo y un rodillo, respectivamente. Por otra parte, la parte de un agujero es, por ejemplo, un agujero de matriz o un agujero de una criba (placa porosa). En un caso del sistema de extrusión de tornillo, la eficacia de producción de la composición granular se puede mejorar con facilidad y, por ello, se prefiere un sistema.

[0073]

En un caso en el que se usa el método de granulación por extrusión, en la etapa de mezcla, se añade un solvente al compuesto (I) y el excipiente, seguido de amasado. Al hacer esto, se obtiene un material amasado (mezcla). Como el solvente, se pueden ejemplificar, por ejemplo, agua o etanol o varias soluciones de aglutinantes (solución acuosa o solución acuosa que contiene etanol), y similares. En la etapa de moldeo por compresión, el material amasado se almacena en la cámara de almacenamiento del granulador de extrusión y el material amasado se extruye fuera del

granulador de extrusión desde las partes de agujero por la parte de compresión del granulador de extrusión. Al hacer esto, se obtiene un material moldeado por compresión en columna.

[0074]

Incidentalmente, el diámetro de la parte de un agujero del granulador de extrusión es preferentemente de 0,5 mm o menos, con mayor preferencia, de 0,2 a 0,5 mm. El área de sección transversal ortogonal respecto de la dirección de extrusión de la cámara de almacenamiento del granulador de extrusión es, en general, suficientemente mayor al área de la parte de un agujero y, por ello, cuando el diámetro de la parte de un agujero se fija en 0,5 mm o menos, una presión se puede aplicar más suficientemente al material amasado. Incidentalmente, en un caso en el que se usa un granulador de extrusión (por ejemplo, un tipo de tornillo doble, o similares) que puede aplicar una presión suficientemente grande al material amasado debido a la configuración de la parte de extrusión, el diámetro de la parte de un agujero del granulador de extrusión puede ser mayor que 0,5 mm.

[0075]

El método de formación de lingotes es un método en el que se aplica una presión a la mezcla preparada en la etapa de mezcla en un estado seco como tal, en donde se

forma un bloque moldeado por compresión de polvo en columna (material moldeado por compresión o en lingote). El tamaño del bloque moldeado por compresión en polvo no está limitado en particular y el diámetro del bloque moldeado por compresión en polvo se puede fijar, por ejemplo, en aproximadamente 20 mm.

[0076]

Como se describió con anterioridad, al realizar la etapa de moldeo por compresión usando un método de compresión por laminación, un método de compresión para comprimidos, un método de fabricación de briquetas, un método de formación de lingotes o un método de granulación por extrusión, el material moldeado por compresión se puede formar con facilidad.

[0077]

<2-3. Etapa de trituración>

En la etapa de trituración después de la etapa de moldeo por compresión, el material moldeado por compresión se tritura usando un triturador, o similares. En la etapa de trituración, se forma un material triturado granular a partir del material moldeado por compresión. En la siguiente descripción, el "material triturado granular" a veces se menciona como "material granular formado".

[0078]

Incidentalmente, después de la etapa de moldeo por

compresión y antes de la etapa de trituración, se puede llevar a cabo una etapa de desintegración del material moldeado por compresión usando un desintegrador. Al hacer esto, en la etapa de trituración, el material moldeado por compresión se puede triturar en forma estable.

[0079]

<2-4. Etapa de clasificación>

En la etapa de clasificación después de la etapa de trituración, el material triturado se clasifica usando un clasificador de tipo flujo de aire, un tamiz, o similares. Al hacer esto, el material granular formado que tiene un tamaño de gránulo deseado se puede obtener con facilidad. Incidentalmente, el material triturado removido en la etapa de clasificación debido a una trituración insuficiente se puede triturar otra vez en la etapa de trituración.

[0080]

<2-5. Etapa de adición >

En la etapa de adición después de la etapa de clasificación, el material granular formado clasificado en la etapa de clasificación y un aditivo farmacéutico se mezclan. El método de mezcla en la etapa de adición es el mismo que el método de mezcla en la etapa de mezcla antes mencionado. En la etapa de adición, el aditivo farmacéutico se añade al material granular formado.

[0081]

En la etapa de producción antes mencionado, se forma la composición granular. De acuerdo con el método de producción de esta forma de realización, se incluye la etapa de moldeo por compresión. Por consiguiente, la disolución de compuesto (I) se acelera y la composición granular capaz de mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) se puede formar con facilidad. Por otra parte, de acuerdo con el método de mejora de la propiedad de disolución de esta forma de realización, se incluye la etapa de moldeo por compresión. Por consiguiente, la disolución de compuesto (I) se acelera y la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular se puede mejorar.

[0082]

Por otra parte, la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular es mayor que la propiedad de disolución del compuesto (I) en la mezcla antes de la etapa de moldeo por compresión.

[0083]

Incidentalmente, en esta forma de realización, el método de producción para la composición granular sólo puede incluir la etapa de moldeo por compresión y no hay limitación particular en otras las demás etapas. Por ejemplo, se puede usar un método general descrito en una

publicación como Powder Technology and Pharmaceutical Processes (D. Chulia, et al., Elsevier Science Pub. Co. (1 de diciembre de 1993)).

[0084]

Por otra parte, en la etapa de mezcla, se puede llevar a cabo la mezcla por ulterior adición de un aditivo farmacéutico distinto del excipiente además del excipiente.

[0085]

Por otra parte, en la etapa de moldeo por compresión, la presión aplicada a la mezcla se puede incrementar gradualmente con el paso del tiempo. Por otra parte, la presión aplicada en la primera parte de la etapa de moldeo por compresión se puede fijar más grande que la presión aplicada en la última parte de la etapa de moldeo por compresión. De acuerdo con ello, se puede evitar el daño como el craqueo del material moldeado por compresión y el material moldeado por compresión se puede formar establemente.

[0086]

De ahora en más en la presente, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos, sin embargo, la presente invención no está limitada a estos Ejemplos.

[0087]

[Tabla 1]

		Excipiente
Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	D-manitol
Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 2	Eritritol
Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 3	Isomalta
Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 4	Almidón de maíz
Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 5	Lactosa hidratada

[0088]

[Tabla 2]

	Método de moldeo por compresión
Ejemplo 6	Método de compresión por laminación
Ejemplo 7	Método de compresión por formación de comprimidos
Ejemplo 8	Método de granulación por extrusión
Ejemplo comparativo 6	Sin moldeo por compresión

[0089]

La Tabla 1 muestra el excipiente contenido en cada una de las composiciones granulares de los Ejemplos 1 a 5 y los Ejemplos comparativos 1 a 5. La Tabla 2 muestra el método de moldeo por compresión en la etapa de moldeo por compresión del método de producción para cada una de las composiciones granulares de los Ejemplos 6 a 8.

[0090]

Ejemplo 1

Una composición granular del Ejemplo 1 se preparó usando un método de formación de lingotes. En la etapa de mezcla, se mezclaron 3 mg del compuesto (I) y 297 mg de D-manitol (Mannit P, fabricado por Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.), donde se obtuvieron 300 mg de una mezcla. Posteriormente, en la etapa de moldeo por compresión, se aplicó una presión de 130,1 N/mm² a la mezcla usando una máquina de pruebas universal de precisión (AG-X, fabricado por Shimadzu Corporation), donde se obtuvo un material moldeado por compresión. En la etapa de trituración, el material moldeado por compresión se trituró y se usó una porción de 20 mg del material granular formado que había pasado a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1700 µm en la etapa de clasificación como la composición granular (gránulo) del Ejemplo 1. En ese tiempo, el material moldeado por compresión se trituró de modo tal que todo el material triturado hubiese pasado por el tamiz.

[0091]

Ejemplo 2

En una composición granular del Ejemplo 2, se usó eritritol (eritritol 50M, fabricado por B Food Science Co., Ltd.) como el excipiente. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto esta.

[0092]

Ejemplo 3

En una composición granular del Ejemplo 3, se usó isomalta (galenIQ 720, fabricado por BENEÓ Palatinit GmbH) como el excipiente. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto esta.

[0093]

Ejemplo 4

En una composición granular del Ejemplo 4, se usó almidón de maíz (Nisshoku Cornstarch W, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) como el excipiente. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto esta.

[0094]

Ejemplo 5

En una composición granular del Ejemplo 5, se usó lactosa hidratada (Pharmatose (registered trademark) 200M, fabricado por DFE Pharma) como el excipiente. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto esta.

[0095]

Ejemplo 6

Una composición granular del Ejemplo 6 se preparó usando un método de compresión por laminación. En la etapa de mezcla, se mezclaron 0,2 mg de compuesto (I), 900 mg

de D-manitol (Mannit P, fabricado por Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.) y 99,8 mg de almidón de maíz (Nisshoku Cornstarch W, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.), donde se obtuvieron 1000 mg de una mezcla. Posteriormente, en la etapa de moldeo por compresión, se aplicó una presión de 10 N/mm² a la mezcla usando un compactador de laminación (TF-MINI, fabricado por Freund Corporation), donde se obtuvo un material moldeado por compresión en forma de placa delgada. Posteriormente, en la etapa de trituración, el material moldeado por compresión se trituró, donde se obtuvo un material triturado (material granular formado). Después de ello, el material granular formado habiendo pasado a través de un tamiz con un tamaño de malla de 710 µm en la etapa de clasificación se usó como la composición granular (gránulo) del Ejemplo 6. En ese tiempo, el material moldeado por compresión se trituró de modo tal que todo el material triturado hubiese pasado a través del tamiz. Incidentalmente, en los siguientes Ejemplos 7 y 8 y el Ejemplo comparativo 6, como el compuesto (I), D-manitol y almidón de maíz, se usaron los mismos materiales que aquellos en el Ejemplo 6.

[0096]

Ejemplo 7

Una composición granular del Ejemplo 7 se preparó usando un método de compresión para comprimidos. En la

etapa de mezcla, se colocaron 0,2 mg de compuesto (I), 930 mg de D-manitol y 19,8 mg de almidón de maíz en un dispositivo de lecho fluido (MP-01, fabricado por Powrex Corporation) y una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) se pulverizó mientras se mezclaba los materiales. Al hacer esto, se obtuvo un gránulo (mezcla) que contenía 50 mg de hidroxipropilcelulosa. En el gránulo obtenido, se mezclaron 15 mg de estearato de magnesio (producto especial de estearato de magnesio, fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), donde se obtuvieron 1015 mg de una mezcla. Posteriormente, en la etapa de moldeo por compresión, el moldeo por compresión se llevó a cabo aplicando una presión de 780,9 N/mm² a la mezcla usando una máquina de formación de comprimidos de tipo rotativo (Correct, fabricado por Kikusui Seisakusho, Ltd.), donde se obtuvo una pluralidad de composiciones granulares en forma de disco con un diámetro de aproximadamente 2 mm y una masa de 5 mg por composición como el Ejemplo 7.

[0097]

Ejemplo 8

Una composición granular del Ejemplo 8 se preparó usando un método de granulación por extrusión. En la etapa de mezcla, se colocaron 0,2 mg de compuesto (I), 960 mg

de D-manitol y 19,8 mg de almidón de maíz en un granulador de mezcla y agitación (VG-05, fabricado por Powrex Corporation) y una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa se añadió mientras se mezclaban los materiales. Al hacer esto, se obtuvieron 1000 mg de un material amasado (mezcla) que contenía 20 mg de hidroxipropilcelulosa. Incidentalmente, como hidroxipropilcelulosa, se usó el mismo material que aquel del Ejemplo 7.

[0098]

El material amasado obtenido se extruyó a través de un tamiz con un diámetro de agujero de 0,5 mm usando un granulador de extrusión de tipo húmedo (MultiGran MG-55, fabricado por DALTON Corporation), donde se formó un material granulado (material moldeado por compresión). El material granulado obtenido se secó a 60 °C y posteriormente, en la etapa de trituración, el material granulado se trituró, obteniendo un material triturado (material granular formado). Después de ello, el material granular formado que había pasado a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1700 µm en la etapa de clasificación se usó como la composición granular (gránulo) del Ejemplo 8. En ese tiempo, el material moldeado por compresión se trituró de modo tal que todo el material triturado hubiese pasado a través del tamiz.

[0099]

Ejemplo comparativo 1

20 mg de la mezcla que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión y las siguientes etapas en el Ejemplo 1 se usaron como Ejemplo comparativo 1. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto esta.

[0100]

Ejemplo comparativo 2

20 mg de la mezcla que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión y las siguientes etapas en el Ejemplo 2 se usaron como Ejemplo comparativo 2. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 2 excepto esta.

[0101]

Ejemplo comparativo 3

20 mg de la mezcla que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión y las siguientes etapas en el Ejemplo 3 se usaron como Ejemplo comparativo 3. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 excepto esta.

[0102]

Ejemplo comparativo 4

20 mg de la mezcla que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión y las siguientes etapas en el

Ejemplo 4 se usaron como Ejemplo comparativo 4. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 excepto esta.

[0103]

Ejemplo comparativo 5

20 mg de la mezcla que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión y las siguientes etapas en el Ejemplo 5 se usaron como Ejemplo comparativo 5. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 excepto esta.

[0104]

Ejemplo comparativo 6

La mezcla que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión y las siguientes etapas en el Ejemplo 7 se usó como Ejemplo comparativo 6. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto esta.

[0105]

Ejemplo comparativo 7

Como Ejemplo comparativo 7, sólo el compuesto (I) se moldeó por compresión de la misma manera que en el Ejemplo 1 sin usar el excipiente. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto esta.

[0106]

Ejemplo comparativo 8

El compuesto (I) que no se sometió a moldeo por compresión se usó como Ejemplo comparativo 8. La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en Ejemplo comparativo 7 excepto esta.

[0107]

Con respecto a las composiciones granulares de los Ejemplos 1 a 8 y los Ejemplos comparativos 1 a 8 preparados como se describió con anterioridad, se llevó a cabo un ensayo de disolución. El ensayo de disolución se llevó a cabo de acuerdo con el método de ensayo de disolución de la Pharmacopoeia japonesa, Seventeenth Edition. Al usar un dispositivo de ensayo de disolución (serie NTR-6000, fabricado por Toyama Sangio Co., Ltd.), el ensayo de disolución se llevó a cabo por medio de un método de paleta usando agua como un líquido de ensayo de disolución. En ese tiempo, el volumen del líquido de ensayo de disolución se fijó en 900 mL, la temperatura del líquido de ensayo de disolución se fijó en $37 \pm 0,5$ °C y la tasa de rotación de la paleta se fijó en 50 rpm. Con respecto a los respectivos Ejemplos y los respectivos Ejemplos comparativos, se añadió la cantidad total al líquido de ensayo de disolución y el líquido de ensayo de disolución se muestreó 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después del inicio del ensayo y se filtró a través de un filtro de 0,45 μm (fabricado por Whatman GE Healthcare

Biosciences) y luego, se midió la tasa de disolución del compuesto (I) usando cromatografía líquida de alto rendimiento.

[0108]

Las FIGS. 5 a 9 muestran el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en las composiciones granulares de los Ejemplos 1 a 5, respectivamente y también muestran el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en los Ejemplos comparativos 1 a 5, respectivamente. La FIG. 10 muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en las composiciones granulares de los Ejemplos 6 a 8 y el Ejemplo comparativo 6. La FIG. 11 muestra el curso temporal de la tasa de disolución del compuesto (I) en los Ejemplos comparativos 7 y 8. En las FIGS. 5 a 11, el eje vertical representa la tasa de disolución (unidad: %) y el eje horizontal representa un tiempo (unidad: min). Las líneas sólidas E1 a E8 representan los casos de los Ejemplos 1 a 8, respectivamente y las líneas de puntos C1 a C8 representan los casos de los Ejemplos comparativos 1 a 8, respectivamente.

[0109]

Como se muestra en las FIGS. 5 a 9, las composiciones granulares de los Ejemplos 1 a 5 mejoraron la tasa de disolución del compuesto (I) en comparación con los

Ejemplos comparativos 1 a 5. Por consiguiente, se halló que la propiedad de disolución del compuesto (I) se mejora por moldeo por compresión de la mezcla de compuesto (I) y el excipiente.

[0110]

Como se muestra en la FIG. 10, las composiciones granulares de los Ejemplos 6 a 8 mejoraron la tasa de disolución del compuesto (I) en comparación con el Ejemplo comparativo 6. Por otra parte, en cada una de las composiciones granulares de los Ejemplos 6 a 8, la tasa de disolución del compuesto (I) 120 minutos después del inicio del ensayo era del 70% o más. Por otro lado, en el Ejemplo comparativo 6 que no se sometió a la etapa de moldeo por compresión, la tasa de disolución del compuesto (I) 120 minutos después del inicio del ensayo era del 41,2%. Por consiguiente, se halló que la propiedad de disolución del compuesto (I) se puede mejorar incluso si la etapa de moldeo por compresión se lleva a cabo por medio de un método de compresión por laminación, un método de compresión para comprimidos o un método de granulación por extrusión.

[0111]

Como se muestra en la FIG. 11, las tasas de disolución de los Ejemplos comparativos 7 y 8 eran inferiores al 20% 120 minutos después del inicio del

ensayo y no había una diferencia significativa entre las tasas de disolución de los Ejemplos comparativos 7 y 8. Por consiguiente, se halló que un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un alcohol de azúcar, un almidón y un sacárido es necesario para mejorar la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular.

[0112]

Incidentalmente, la tasa de disolución en un caso en el que cada uno de acetaminofeno, indometacina y clorhidrato de celiprolol se mezcló con un excipiente y luego, la mezcla resultante se moldeó por compresión de la misma manera que en esta forma de realización era sustancialmente equivalente a la tasa de disolución en un caso en el que la mezcla no se moldeó por compresión.

[0113]

Un mecanismo detallado para la mejora de la propiedad de disolución del compuesto (I) en la composición granular por moldeo por compresión de la mezcla de compuesto (I) y el excipiente no es claro, pero se presume que una interacción se producía entre el compuesto (I) y el excipiente por medio de la etapa de moldeo por compresión. Incidentalmente, la presente invención no se restringe al mecanismo antes mencionado.

[0114]

Posteriormente, se llevó a cabo un experimento para

examinar la relación entre la porosidad de la composición granular y la propiedad de disolución del compuesto (I). En la etapa de mezcla, se mezclaron 0,2 mg del compuesto (I), D-manitol, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, obteniendo una mezcla. Incidentalmente, como compuesto (I), D-manitol, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, se usaron los mismos materiales que los utilizados en los Ejemplos antes mencionados.

[0115]

En la etapa de moldeo por compresión, una presión se aplicó a la mezcla usando un método de compresión para comprimidos, donde se formó un gránulo en forma de disco. Este gránulo se determinó por ser una composición granular usada en este experimento. En ese tiempo, la presión aplicada a la mezcla se hizo variable dentro de un rango de 0 a 509,6 N/mm².

[0116]

Posteriormente, se midió la masa M (unidad: g) por composición granular y también el volumen V (unidad: mm³) por composición granular se calculó en base al diámetro y el espesor de la composición granular. Aquí, el volumen V es un volumen aparente que incluye vacíos. Por otra parte,

al usar un densímetro automático de tipo seco (AccuPic II 1340, fabricado por Shimadzu Corporation), la densidad real ρ (unidad: g/mm³) de la mezcla propiamente dicha (la composición granular que no incluye vacíos) en la composición granular se midió por medio de un método de expansión de volumen fijo. A continuación, la porosidad ε (unidad: %) de la composición granular se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula (I).

[0117]

$$\varepsilon = 100 \times (V - M/\rho) / V \quad (1)$$

[0118]

Después de ello, se calculó la porosidad ε , con respecto a la composición granular, un ensayo de disolución se llevó a cabo de la misma manera que el ensayo de disolución antes mencionado.

[0119]

Como un resultado de este experimento, cuando la presión aplicada a la mezcla en la etapa de moldeo por compresión era grande, la porosidad ε era pequeña y la tasa de disolución del compuesto (I) era grande. A continuación, se halló que, cuando la porosidad ε de la composición granular es del 45% o menos, la tasa de disolución del compuesto (I) es suficientemente más grande que la tasa de disolución en un caso en el que no se lleva a cabo la etapa de moldeo por compresión.

[0120]

Incidentalmente, en este experimento, el volumen V (volumen aparente) de la composición granular se calculó en base al diámetro y el espesor y la porosidad ε se determinó, sin embargo, por ejemplo, la porosidad ε se puede determinar usando un método de medición de la densidad del grifo. Específicamente, una muestra ponderada (una pluralidad de composiciones granulares) se coloca, por ejemplo, en un cilindro de medición, o similares y después de ello, el cilindro de medición se golpea ligeramente hasta que el grado de reducción de volumen se convierte en 0, de modo que se reducen las brechas entre las respectivas composiciones granulares en la muestra. A continuación, el volumen V (volumen aparente) de la muestra se mide leyendo la escala del cilindro de medición. Después de ello, se mide la densidad real ρ de la muestra usando un densímetro automático de tipo seco y la porosidad ε se determina a partir de la fórmula anterior (1). De acuerdo con este método, también es posible determinar con facilidad la porosidad ε de la composición granular que tiene una forma irregular.

Aplicabilidad industrial

[0121]

La presente invención se puede utilizar para una composición granular que contiene el compuesto (I) y un

excipiente.