

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 733**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195	(2006.01) A61K 47/40	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)	
A61K 47/22	(2006.01)	
A61K 47/24	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	
A61K 47/36	(2006.01)	
A61K 47/38	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2016 E 19160990 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3513788**

54 Título: **Preparación sólida que contiene colorante**

30 Prioridad:

19.03.2015 JP 2015055769

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

27.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAJIRI, SHINICHIRO;
YOSHINAGA, SHINJI y
OZAKI, YURIKA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 821 733 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación sólida que contiene colorante

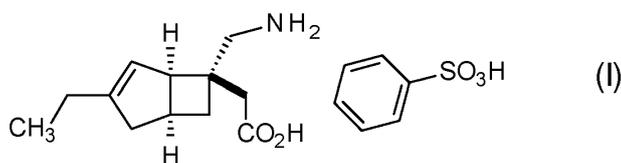
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas sólidas de monobenzenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (al que se hace referencia también en adelante como "compuesto (I)") estabilizado haciendo que contenga colorantes.

La presente invención se refiere también a comprimidos de compuesto (I) estabilizado haciendo que contenga colorantes.

Técnica antecedente

10 El compuesto (I) representado por la fórmula estructural siguiente:



15 se divulga en el documento US 2010/249229. Este compuesto (I) tiene una excelente actividad como un ligando $\alpha_2\delta$ y, como tal, se espera que tenga efectos terapéuticos y/o preventivos excelentes sobre trastornos tales como dolor y compromiso del sistema nervioso central. Además, en el documento EP2826477 se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto (I).

Lista de citas

20 Literatura de patentes

Literatura de patentes 1: US 2010/249229

Literatura de patentes 2: EP2826477

Literatura de patentes 3: EP1205190

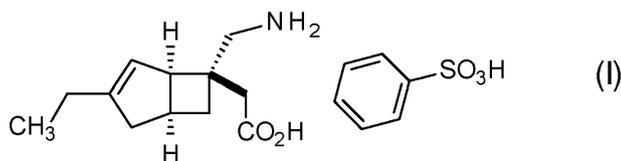
Sumario de la invención

25 Problema técnico

Los presentes inventores han realizado de manera continua estudios exhaustivos con el fin de desarrollar preparaciones farmacéuticas sólidas del compuesto (I) estabilizado al contener colorantes. Por consiguiente, los presentes inventores han resuelto los problemas asociados con los mismos y han completado la presente invención.

Solución al problema

30 Específicamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que, tal como se describe a continuación, el compuesto (I) representa la fórmula estructural siguiente:

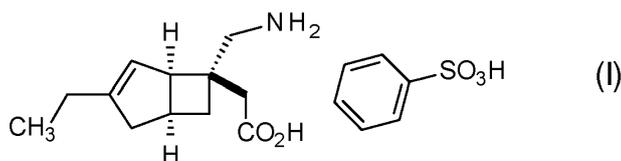


35

se estabiliza permitiendo que haya colorantes presentes. De esta manera, la presente invención proporciona preparaciones farmacéuticas sólidas que contienen este compuesto (I) y los colorantes.

Los aspectos preferentes de la presente invención se muestran a continuación.

40 [1] Una preparación farmacéutica sólida que comprende monobenzenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético que es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



- 5 en combinación con
- (i) uno o dos o más componentes seleccionados de entre el grupo que consiste en D-manitol, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina,
- (ii) carmelosa cálcica, y
- (iii) óxido de titanio de tipo rutilo, sesquióxido de hierro rojo y sesquióxido de hierro amarillo, como colorantes.
- 10 [2] La preparación farmacéutica sólida según [1], en la que el componente (i) es D-manitol.
- [3] La preparación farmacéutica sólida según [2], en la que el D-manitol es D-manitol que tiene un tamaño de partícula medio menor de 150 μm .
- [4] La preparación farmacéutica sólida según [2], en la que el D-manitol es D-manitol que tiene un tamaño de partícula medio de 100 μm o menor.
- 15 [5] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [4], en la que los contenidos de los colorantes (iii) son del 0,05 al 0,8% en peso de óxido de titanio de tipo rutilo, del 0,003 al 0,01% en peso de sesquióxido de hierro rojo y del 0,006 al 0,02% en peso de sesquióxido de hierro amarillo.
- [6] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [5], en la que el contenido de carmelosa cálcica (ii) es del 2 al 20% en peso con respecto al peso total.
- 20 [7] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [5], en la que el contenido de carmelosa cálcica (ii) es del 5 al 15% en peso con respecto al peso total.
- [8] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [7], que comprende además estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.
- 25 [9] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [7], que además comprende estearato de magnesio.
- [10] La preparación farmacéutica sólida según [9], en la que el contenido de estearato de magnesio es del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total.
- [11] La preparación farmacéutica sólida según [9], en la que el contenido de estearato de magnesio es del 1 al 3% en peso con respecto al peso total.
- 30 [12] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [11], en la que la preparación farmacéutica sólida es un comprimido revestido con un agente de revestimiento, en la que, cuando los colorantes (iii) se mezclan con el agente de revestimiento para su uso, la cantidad de los colorantes usados es del 0,05% en peso o más y del 2,0% en peso o menos con respecto al peso total del comprimido no revestido.
- 35 [13] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [11], en la que la preparación farmacéutica sólida es un comprimido revestido con un agente de revestimiento, en la que, cuando los colorantes (iii) se mezclan con el agente de revestimiento para su uso, la cantidad de los colorantes usados es del 0,1% en peso o más y del 1,0% en peso o menos con respecto al peso total del comprimido no revestido.
- 40 [14] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [13], en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 25% en peso con respecto al peso total.
- [15] La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre [1] a [13], en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención ha superado diversas dificultades en la obtención de una preparación farmacéutica sólida estabilizada del compuesto (I). Una característica de la presente invención es que la preparación farmacéutica sólida estabilizada puede obtenerse por fin haciendo que contenga colorantes, particularmente permitiendo que un agente de revestimiento contenga colorantes, seguido de un revestimiento.

- 5 La presente invención ha permitido la preparación de una preparación farmacéutica sólida estabilizada del compuesto (I) y ha permitido además la producción de una preparación farmacéutica sólida estabilizada, particularmente, en forma de comprimidos revestidos, del compuesto (I).

Descripción de las realizaciones

(Componentes y sus contenidos preferentes)

- 10 El compuesto (I) usado como ingrediente activo en la presente invención tiene tamaños de partícula individual de preferentemente 60 μm (más preferentemente 40 μm) o menores en términos de tamaño de partículas d_{50} .

El contenido de compuesto (I) (en términos de su forma libre) usado en la presente invención es preferentemente del 0,5 al 40% en peso, más preferentemente del 0,5 al 25% en peso, de manera particularmente preferente del 0,5 al 10% en peso (de manera más particularmente preferente del 0,5 al 5% en peso), con respecto al peso total.

- 15 El contenido de excipiente (preferentemente D-manitol) usado en la presente invención es preferentemente del 50 al 90% en peso, más preferentemente del 60 al 90% en peso con respecto al peso total.

El tamaño de partícula medio del D-manitol usado en la presente invención es idealmente menor de 150 μm , preferentemente 120 μm o menor, más preferentemente 100 μm o menor, de manera particularmente preferente 80 μm o menor.

- 20 El contenido de disgregante (preferentemente carmelosa cálcica, etc.) usado en la presente invención es preferentemente del 2 al 20% en peso, más preferentemente del 5 al 15% en peso, con respecto al peso total.

El contenido de aglutinante (preferentemente hipromelosa, etc.) usado en la presente invención es preferentemente del 5 al 20% en peso con respecto al peso total.

- 25 El contenido de lubricante (preferentemente estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, etc., de manera particularmente preferente estearato de magnesio) usado en la presente invención es preferentemente del 0,5 al 5% en peso, más preferentemente del 1 al 3% en peso, con respecto al peso total.

- 30 El agente de revestimiento utilizado en la presente invención es un agente de revestimiento cuyo uso es generalmente aceptable en el campo médico y es un agente de revestimiento descrito en referencias generales, etc. El agente de revestimiento se describe, por ejemplo, en Japanese Pharmaceutical Excipients 2007 (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan, publicado por Yakuji Nippo Ltd.). Preferentemente, se mezclan y se usan de manera apropiada hipromelosa, polietilenglicol, poli (alcohol vinílico) (PVA), etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, maltodextrina, dextrosa, ácido esteárico, citrato de trietilo, monoestearato de glicerilo, goma xantana, triacetina, óxido de titanio, talco, macrogol, lactosa, hidroxipropilcelulosa, ácido silícico anhidro ligero, lecitina de soja, colorantes, etc.

- 35 Cuando se usa un producto de premezcla disponible comercialmente como el agente de revestimiento, los ejemplos del mismo incluyen OPADRY OY-S9607, OPADRY 01A430004, OPADRY 01A440001, OPADRY 01A430000, OPADRY 01A440004, OPADRY 01A480009, OPADRY 200, OPADRY amb, OPADRY fx, and OPADRY II fabricados por Colorcon Japan LLC. Son preferentes OPADRY 01A430004, OPADRY 01A440001, OPADRY 01A430000, OPADRY 01A440004, OPADRY 01A480009 o similares.

- 40 Los colorantes usados en la presente invención son colorantes cuyo uso es generalmente aceptable en el campo médico.

Se utilizan sesquióxido de hierro rojo, sesquióxido de hierro amarillo y óxido de titanio de tipo rutilo.

La forma cristalina del óxido de titanio usada en la presente invención es de tipo rutilo, cuyo uso es en general industrialmente aceptable.

- 45 En un comprimido, el contenido total del agente de revestimiento y de los colorantes usados en la presente invención es preferentemente del 3% en peso o más y del 10% en peso o menos con respecto al peso total del comprimido no revestido.

El peso de los colorantes con respecto al peso total del comprimido no revestido es preferentemente del 0,05% en peso o más, más preferentemente del 0,1% en peso o más, y es preferentemente del 2,0% en peso o menos, más preferentemente del 1,0% en peso o menos.

En el comprimido según la presente invención, el contenido preferente de cada componente con respecto al peso total de su comprimido no revestido es el siguiente:

Compuesto (I) (en términos de su forma libre): del 0,5 al 25% en peso

Excipiente (preferentemente D-manitol): del 50 al 90% en peso (tamaño de partícula medio: menor de 150 μm)

5 Disgregante (carmelosa cálcica): del 2 al 20% en peso

Lubricante (preferentemente estearato de magnesio): del 0,5 al 5% en peso

El contenido de cada componente es más preferentemente el siguiente:

Compuesto (I) (en términos de su forma libre): del 0,5 al 10% en peso

Excipiente (D-manitol): del 60 al 90% en peso (tamaño de partícula medio: 100 μm o menor)

10 Disgregante (carmelosa cálcica): del 5 al 15% en peso

Lubricante (estearato de magnesio): del 1 al 3% en peso

En el comprimido revestido según la presente invención, el contenido preferente de cada componente del agente de revestimiento con respecto al peso total de su comprimido no revestido es el siguiente:

15 Para el agente de revestimiento, la hipromelosa, el talco y los colorantes se mezclan y se usan preferentemente en una cantidad del 3 al 10% en peso.

20 La cantidad de los colorantes usados es preferentemente del 0,05 al 2,0% en peso. Por ejemplo, el sesquióxido de hierro rojo, el sesquióxido de hierro amarillo y el óxido de titanio de tipo rutilo se usan en una cantidad del 0,7% en peso en total, incluyendo el 0,005% en peso de sesquióxido de hierro rojo, el 0,01% en peso de sesquióxido de hierro amarillo y el 0,685% en peso de óxido de titanio de tipo rutilo. Por ejemplo, el sesquióxido de hierro rojo, el sesquióxido de hierro amarillo y el óxido de titanio de tipo rutilo se usan en una cantidad total del 0,7% en peso, incluyendo el 0,01% en peso de sesquióxido de hierro rojo, el 0,02% en peso de sesquióxido de hierro amarillo y el 0,67% en peso de óxido de titanio de tipo rutilo. Preferentemente, los comprimidos no revestidos se preparan en comprimidos revestidos usando el agente de revestimiento que contiene estos colorantes.

(Procedimiento de producción de una preparación sólida)

25 La preparación sólida de la presente invención se obtiene en forma de comprimidos, comprimidos revestidos o similares sometiendo secuencialmente un polvo de compuesto (I) que sirve como ingrediente activo, por ejemplo, a:

(1) una etapa de adición de estabilizadores, tales como un excipiente y un disgregante, y de adición además de auxiliares necesarios para la formulación (un lubricante, etc.);

30 (2) una etapa de formación de comprimidos en la que el polvo granular resultante se comprime usando una máquina formadora de comprimidos; y

(3) una etapa de revestimiento opcional para revestir la superficie de los comprimidos resultantes.

Los ejemplos del procedimiento de producción de la preparación sólida incluyen:

(1) un procedimiento de compresión directa que implica mezclar el ingrediente activo con aditivos y moldear por compresión directamente la mezcla usando una máquina formadora de comprimidos;

35 (2) un procedimiento de compresión semidirecta que implica granular los aditivos, mezclar los gránulos con el ingrediente activo y moldear por compresión la mezcla;

(3) un procedimiento de compresión de gránulos secos que implica granular el ingrediente activo y los aditivos mediante un proceso en seco, a continuación, añadir un lubricante, etc., a los gránulos, y moldear por compresión la mezcla; y

40 (4) un procedimiento de compresión de gránulos en húmedo que implica granular el ingrediente activo y los aditivos mediante un proceso en húmedo, a continuación, añadir un lubricante, etc., a los gránulos, y moldear por compresión la mezcla.

Puede usarse un enfoque tal como granulación en lecho fluidizado, granulación con mezclador de alta velocidad o la granulación en estado fundido como un procedimiento de granulación.

En la presente invención, es preferente un procedimiento que implica la preparación de un comprimido mediante la compresión directa de un polvo mezclado del ingrediente activo sin granular un polvo del ingrediente activo.

Por ejemplo, el procedimiento de producción de un comprimido según la presente invención se realiza tal como se describe a continuación.

5 Se pulveriza el compuesto (I) que sirve como ingrediente activo. Se ajusta el tamaño de partícula del polvo resultante. A continuación, se añade un excipiente y/o un disgregante al polvo, seguido de mezclado. A continuación, la mezcla se tamiza a través de un selector de tamaño de partículas. A continuación, se añade un lubricante al mismo, seguido de un mezclado adicional. A continuación, la mezcla se comprime usando una máquina formadora de comprimidos para obtener comprimidos no revestidos.

10 Los comprimidos no revestidos obtenidos se preparan en comprimidos revestidos usando un aparato de revestimiento.

Posteriormente, la presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, debería entenderse que los ejemplos siguientes se proporcionan simplemente para describir la presente invención y no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplos

15 **(Ejemplo 1) Ensayo de estabilidad en colorante**

(1) Preparación del comprimido revestido del Ejemplo 1 (referencia)

- Mezclado y tamizado

20 El compuesto (I), D-manitol y carmelosa cálcica se pesaron en las relaciones de mezclado mostradas en la Tabla 1 descrita a continuación, y se mezclaron durante 2 minutos al número de revoluciones de 31 rpm usando un mezclador con forma de V (60 l).

La mezcla se tamizó a 600 rpm usando COMIL (QC-194S, Φ 1.143, QUADRO) para preparar un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en una relación de mezclado mostrada en la Tabla 1 y se añadió al polvo tamizado, seguido de mezclado durante 6 minutos al número de revoluciones de 31 rpm usando un mezclador con forma de V (60 l).

25 - Compresión

La mezcla se moldeó a una presión de compresión de aproximadamente 12 kN usando una máquina formadora de comprimidos (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (que contenían el 2,5% de compuesto (I) en términos de su forma libre, comprimidos oblongos, 10,6 x 5,6 mm) que tenían cada uno una masa de comprimido de 200 mg.

30 - Revestimiento

Se dispersó OPADRY (12,5% p/p) en agua purificada usando un agitador (Z-2200, Tokyo Rika Kikai Co., Ltd.) y se tamizó a través de un tamiz de malla 100 para preparar una solución de revestimiento.

35 Los comprimidos no revestidos se revistieron usando un aparato de revestimiento (DRC300, Powrex Corp.) a una temperatura de aire de carga de 70°C, un volumen de aire de carga de 1,0 m³/min, una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g/min, el número de revoluciones de la bandeja de 20 rpm y una temperatura de gas de escape de aproximadamente 36°C (punto final) para obtener comprimidos revestidos.

(2) Preparación de los comprimidos revestidos de los ejemplos 2 a 6 (referencia), el Ejemplo 7 y Los Ejemplos comparativos 1 y 2

40 Los comprimidos revestidos respectivos de los Ejemplos 2 a 6 (referencia), el Ejemplo 7 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se prepararon mediante el procedimiento de preparación del Ejemplo 1 (referencia) usando cada componente y su contenido mostrado en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Componente contenido	Composición (mg/comprimido)										
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2		
Compuesto (I) (mg en términos de forma libre)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)		
D-manitol (Parateck M100, Merck)	167,22	167,22	167,22	167,22	167,22	167,22	167,22	167,22	167,22		
Carmelosa cálcica (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	20	20	20	20	20	20	20	20	20		
Estearato de magnesio (Parateck LUB, Merck)	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
OPADRY (Colorcon Japan LLC)	6	8	10	6	8	10	10	10	10		
(Hipromelosa)	(4,32)	(5,76)	(7,2)	(4,32)	(5,76)	(7,2)	(7,2)	(7,2)	(7,2)		
(Óxido de titanio: tipo anatasa)	(0,822)	(1,096)	(1,37)	(0,804)	(1,072)	(1,34)	(1,34)	(1,4)	(1,4)		
(Óxido de titanio: tipo rutilo)							(1,34)		(1,4)		
(Talco)	(0,84)	(1,12)	(1,4)	(0,84)	(1,12)	(1,4)	(1,4)	(1,4)	(1,4)		
(Sesquióxido de hierro rojo)	(0,006)	(0,008)	(0,01)	(0,012)	(0,016)	(0,02)	(0,02)	-	-		
(Sesquióxido de hierro amarillo)	(0,012)	(0,016)	(0,02)	(0,024)	(0,032)	(0,04)	(0,04)	-	-		
Total	206	208	210	206	208	210	210	210	210		

[Tabla 2]

Componente de agente de revestimiento	Relaciones de agente de revestimiento y colorante (% en peso/comprimido no revestido)									
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	
Hipromelosa	2,16	2,88	3,6	2,16	2,88	3,6	3,6	3,6	3,6	
Óxido de titanio: tipo anatasa	0,411	0,548	0,685	0,402	0,536	0,67	-	0,7	-	
Titanio	-	-	-	-	-	-	0,67	-	0,7	
Óxido: tipo rutilo										
Talco	0,42	0,56	0,7	0,42	0,56	0,7	0,7	0,7	0,7	
Sesquióxido de hierro rojo	0,003	0,004	0,005	0,006	0,008	0,01	0,01	0	0	
Sesquióxido de hierro amarillo	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02	0,02	0	0	
Total	3	4	5	3	4	5	5	5	5	

(3) Procedimiento de evaluación y resultados

Los comprimidos de los Ejemplos 1 a 6 (referencia), del Ejemplo 7 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2 se dejaron bajo condiciones que implicaban 25°C, 65% de HR, 25 días (2.000 lux/h) y una condición abierta. A continuación, se midió la cantidad de sustancias relacionadas mediante HPLC (1290 Infinity, Agilent Technologies, Inc.).

5 (Condición de análisis de HPLC)

[Tabla 3]

Longitud de onda de medida	215 nm
Columna	Sunshell C18 (2,1 mmID × 100 mm, 2,6 µm, fabricada por Chromanik Technologies Inc.)
Columna de guardia	SecurityGuard ULTRA C 18 (2,1 mmID, fabricada por Phenomenex Inc.)
Columna de limpieza	Ghost Trap DS (7,6 mmID× 30 mm, fabricada por Shimadzu Corp.)
Temperatura de la columna	45°C
Fase móvil A	0,01 mol/l de solución tampón de fosfato de hidrógeno de diamonio
Fase móvil B	Solución de mezcla (9:3:4) de metanol/acetronitrilo/0,01 mol/l de solución tampón de fosfato de hidrógeno de diamonio (pH 6,2)
Tiempo de análisis	35 min
Volumen de inyección	3 µl
Muestra de temperatura más fría	Temperatura constante de aproximadamente 6°C

Los resultados se muestran en la Tabla 4 (cantidad de aumento con relación a la cantidad total inicial de sustancias relacionadas, %).

10 La cantidad de aumento con relación a la cantidad total inicial de sustancias relacionadas aumentadas por la luz se redujo en los comprimidos revestidos que contenían óxido de titanio de tipo rutilo como colorante (Ejemplo comparativo 2), en comparación con los comprimidos revestidos que contenían óxido de titanio de tipo anatasa (Ejemplo comparativo 1).

15 Se mostró que la cantidad de aumento con relación a la cantidad total inicial de sustancias relacionadas aumentadas por la luz era muy pequeña (de 1/2 a 1/4) en los comprimidos revestidos que contenían sesquióxido de hierro rojo y sesquióxido de hierro amarillo como colorantes en el agente de revestimiento (Ejemplos 1 a 6 (referencia) y Ejemplo 7), en comparación con los comprimidos libres de estos colorantes (Ejemplos comparativos 1 y 2). Además, se demostró que no se generaban (igual o inferior al límite de cuantificación) las sustancias relacionadas aumentadas por la luz en los comprimidos revestidos que contienen óxido de titanio de tipo rutilo (Ejemplo 7).

20

[Tabla 4]

Condición	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
25°C/60% RH/25 días									
Condición abierta expuesto a la luz, 1.200.000 lux (2.000 Lux/h)	0,19	0,13	0,11	0,12	0,09	0,08	<0,05	0,39	0,30
25°C/60% RH/25 días									
Condición abierta protegido de la luz 1.200.000 Lux (2.000 Lux/h)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

(Ejemplos de producción)

A continuación, se mostrarán Ejemplos de producción de la presente invención. Debería entenderse que estos Ejemplos de producción no pretenden limitar la presente invención.

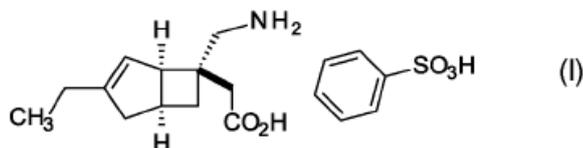
[Tabla 5]

Componente contenido	Composición (mg/comprimido)							
	Ejemplo de producción 1	Ejemplo de producción 2	Ejemplo de producción 3	Ejemplo de producción 4	Ejemplo de producción 5	Ejemplo de producción 6	Ejemplo de producción 7	Ejemplo de producción 8
Compuesto (I) (mg en términos de forma libre)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)	8,78 (5)
D-manitol (Parateck M100, Merck)	161,02	161,02	161,02	161,02	154,82	154,82	-	-
Carmelosa cálcica (E.C.G-505, Gotoke Chemical Co., Ltd.)	20	20	20	20	20	20	20	20
Estearato de magnesio (Parateck LUB, Merck)	4	4	4	4	4	4	4	4
Hidrato de ácido cítrico	6,2	6,2	-	-	6,2	6,2	-	-
Tocoferol	-	-	6,2	6,2	6,2	6,2	-	-
β-ciclodextrina	-	-	-	-	-	-	167,22	167,22
OPADRY (Colorcon Japan LLC) (Hípromelosa) (Óxido de titanio: tipo rutilo) (Talco) (Hierro rojo)	10 (7,2) (1,34) (1,4) (0,02)	10 (7,2) (1,34) (1,4) (0,04)						
sesquióxido) (Sesquióxido de hierro amarillo)	(0,04)	(0,02)	(0,04)	(0,02)	(0,04)	(0,02)	(0,04)	(0,02)

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica sólida que comprende monobenzenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acético que es un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:

5



en combinación con

(i) uno o dos o más componentes seleccionados de entre el grupo que consiste en D-manitol, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina,

10

(ii) carmelosa cálcica, y

(iii) óxido de titanio de tipo rutilo, sesquióxido de hierro rojo y sesquióxido de hierro amarillo, como colorantes.

2. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en la que el componente (i) es D-manitol.

3. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 2, en la que el D-manitol es D-manitol que tiene un tamaño de partícula medio menor de 150 μm .

15

4. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 2, en la que el D-manitol es D-manitol que tiene un tamaño de partícula medio de 100 μm o menor.

5. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 4, en la que los contenidos de los colorantes (iii) son del 0,05 al 0,8% en peso de óxido de titanio de tipo rutilo, del 0,003 al 0,01% en peso de sesquióxido de hierro rojo y del 0,006 al 0,02% en peso de sesquióxido de hierro amarillo.

20

6. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido de carmelosa cálcica (ii) es del 2 al 20% en peso con respecto al peso total.

7. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido de carmelosa cálcica (ii) es del 5 al 15% en peso con respecto al peso total.

25

8. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.

9. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además estearato de magnesio.

10. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 9, en la que el contenido de estearato de magnesio es del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total.

30

11. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 9, en la que el contenido de estearato de magnesio es del 1 al 3% en peso con respecto al peso total.

12. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 11, en la que la preparación farmacéutica sólida es un comprimido revestido con un agente de revestimiento, en la que, cuando los colorantes (iii) se mezclan con el agente de revestimiento para su uso, la cantidad de colorantes usados es del 0,05% en peso o más y del 2,0% en peso o menos con respecto al peso total del comprimido no revestido.

35

13. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 11, en la que la preparación farmacéutica sólida es un comprimido revestido con un agente de revestimiento, en la que, cuando los colorantes (iii) se mezclan con el agente de revestimiento para su uso, la cantidad de colorantes usados es del 0,1% en peso o más y del 1,0% en peso o menos con respecto al peso total del comprimido no revestido.

40

14. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 13, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 25% en peso con respecto al peso total.

15. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera seleccionada de entre las reivindicaciones 1 a 13, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total.

45