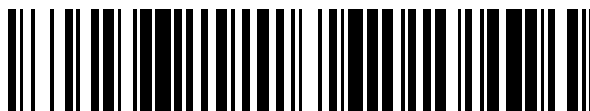


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 689**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/32 (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: **12.03.2010 E 10750921 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2407166**

54 Título: **Tableta y polvo granulado que contienen 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida**

30 Prioridad:

13.03.2009 JP 2009061837

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

15.11.2013

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5 Nishishinjuku 3-Chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**KAKUDA, SAHOE;
NISHIMURA, SETSUKO y
HIROTA, TAKAFUMI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 429 689 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

Tableta y polvo granulado que contienen 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida

5 **Campo técnico**

La presente invención consiste en una tableta que contiene (1) 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o una sal de la misma, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, y se relaciona con la tableta y con un polvo granulado en donde el contenido en 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o una sal de la misma en ellos es del 50 al 95% de la masa de la tableta o del polvo granulado.

Técnica anterior

La 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida (a la que a partir de ahora se hará aquí referencia como el compuesto A) o una sal de la misma es un compuesto útil como tratamiento preventivo o terapéutico de una infección vírica, o, en particular, de una infección por el virus de la influenza [Documento de patente 1].

Se administran de una a varias tabletas que contienen el compuesto A o una sal del mismo *per os*. Para mejorar la conformidad con el fármaco, ha existido una demanda en cuanto a una tableta en donde se reduzca el número de tabletas que se han de administrar y su ingestión sea fácil. Así, ha existido una demanda en cuanto al desarrollo de una tableta en donde su contenido en el compuesto A o una sal del mismo sea alta y el tamaño de la tableta sea tal que pueda ingerirse fácilmente.

También ha existido una demanda en cuanto a un polvo mixto para tabletas para la fabricación de la tableta como tal.

En la fabricación de tabletas, es esencial que el polvo mixto para tabletas tenga una propiedad de moldeo por compresión. Cuando la propiedad de moldeo por compresión del polvo mixto para tabletas es baja, la dureza de la tableta se vuelve baja. En ese caso, existe la posibilidad de que las tabletas se rompan al ser envasadas o durante el transporte, o de que las tabletas se desgasten o se agrieten en la máquina de recubrimiento al someter las tabletas a un recubrimiento con película.

Por otra parte, cuando la fuerza cohesiva del polvo mixto para tabletas es potente, la fluidez es baja y es difícil proporcionar una cantidad predeterminada del polvo mixto para tabletas al mortero al formar las tabletas. Por lo tanto, las discrepancias en las masas de las tabletas son grandes y se deteriora la calidad.

Se ha dicho ya que el tamaño de una tableta circular fácilmente ingerible se corresponde con un diámetro de 7 a 8 mm y que el tamaño de una tableta elíptica fácilmente ingerible se corresponde con un diámetro largo de 9 mm [Documento no de patente 1]. Una tableta de gran tamaño es difícilmente ingerible debido a la sensación de resistencia y a la sensación compresiva, no sólo para niños pequeños y pacientes con dificultad para tragar, sino también para pacientes adultos normales, y provoca la disminución de la aceptación del fármaco. Se prefiere que el tamaño de una tableta no sea mayor de 9 mm.

El compuesto A o una sal del mismo tiene la propiedad de que no se dispone de ninguna propiedad de moldeo por compresión, el volumen específico es grande, la fuerza cohesiva es potente y la fluidez es baja. Es difícil fabricar por un método convencional una tableta que contenga una gran cantidad del compuesto A o de una sal del mismo y que tenga un tamaño fácilmente ingerible.

Se ha descrito un método en el que se combina un aditivo que tiene una elevada propiedad de moldeo, tal como celulosa cristalina, para fabricar un polvo mixto para tabletas que tiene una elevada propiedad de moldeo por compresión, mediante el cual se prepara una tableta que tiene la dureza necesaria [Documento no de patente 2].

Sin embargo, con objeto de fabricar una tableta que contenga el compuesto A o una sal del mismo con la dureza necesaria, se requiere que su contenido en el aditivo no sea inferior al 50% o preferiblemente al 60%, de la masa de la tableta. Por esta razón, la tableta adquiere un gran tamaño.

En cuanto a un método de disminución de la fuerza cohesiva del polvo mixto para tabletas y de aumento de la fluidez, se ha descrito un método en el que se combina un promotor de la fluidez [Documento no de patente 3].

Sin embargo, no es posible mejorar la fuerza cohesiva del compuesto A o de su sal sólo por medio de la combinación de un promotor de la fluidez. El polvo mixto para tabletas que tiene una baja fluidez muestra una pobre propiedad de carga en un mortero al formar las tabletas. Por lo tanto, las discrepancias en las masas de las tabletas son grandes y la calidad se deteriora.

Por otra parte, se conoce un método en el que se usa un ligante y se lleva a cabo la granulación mediante un método de granulación seca o húmeda, por medio del cual aumenta la fuerza de unión entre las partículas al formar las tabletas. Sin embargo, aunque se consigue la dureza necesaria mediante este método, la propiedad de disolución disminuye debido al aumento en la fuerza de unión entre las partículas.

Hasta la fecha, no se ha conocido ninguna tableta en la que su contenido en el compuesto A o una sal del mismo sea elevado, el tamaño sea fácilmente ingerible, la propiedad de disolución sea excelente y la dureza sea duradera frente al recubrimiento con película, el envasado y el transporte, mediante lo cual la tableta resulte estable durante un largo período de tiempo.

Documentos de la técnica anterior

Documento de patente

Documento de patente 1: Folleto de la Publicación Internacional WO 00/10569

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Iryo Yakugaku (= Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.), Volumen 32, páginas 842 a 848, 2006

Documento no de patente 2: "Development of Pharmaceuticals", editado por Hisashi Ichibangase y otros dos, Volumen 12, Primera Edición, publicado por K. K. Hirokawa Shoten, Volumen 12, publicado el 15 de Octubre de 1990, páginas 178 a 185

Documento no de patente 3: "Development of Pharmaceuticals", editado por Hisashi Ichibangase y otros dos, Volumen 12, Primera Edición, publicado por K. K. Hirokawa Shoten, Volumen 12, publicado el 15 de Octubre de 1990, páginas 166 a 167

Resumen de la invención

Problema que la invención ha de resolver

Ha existido una demanda en cuanto a una tableta en la que su contenido en el compuesto A o una sal del mismo sea elevado, su tamaño sea fácilmente ingerible, la propiedad de disolución sea excelente y la dureza sea duradera frente al recubrimiento con película, el envasado y el transporte, mediante lo cual la tableta resulte estable durante un largo período de tiempo, y también en cuanto a un polvo mixto para tabletas para la fabricación de la tableta como tal.

Medios para resolver los problemas

En tales circunstancias, los presentes inventores han realizado repetidamente estudios intensivos y, como resultado, han encontrado una tableta en la que su contenido en el compuesto A o su sal es elevado, el tamaño es fácilmente ingerible, la propiedad de disolución es excelente y la dureza es duradera frente al recubrimiento con película, el envasado y el transporte, mediante lo cual la tableta es estable durante un largo período de tiempo.

Han encontrado además un polvo mixto para tabletas que es excelente como producto intermediario para la fabricación de la tableta como tal, y también han encontrado un polvo granulado que es excelente para la fabricación del polvo mixto para tabletas, gracias a lo cual se ha conseguido la presente invención.

Ventajas de la invención

La tableta de la presente invención es una tableta que contiene (1) el compuesto A o una sal del mismo, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, donde su contenido en el compuesto A o su sal es del 50 al 95% de la masa de la tableta.

En la tableta de la presente invención, su contenido en el compuesto A o su sal es elevado, el tamaño es fácilmente ingerible, la propiedad de disolución es excelente y la dureza es duradera frente al recubrimiento con película, el envasado y el transporte.

La tableta de la presente invención es útil como tableta que contiene una elevada cantidad del compuesto A o de una sal del mismo.

El polvo granulado de la presente invención es un polvo granulado que contiene (1) el compuesto A o una sal del mismo, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, donde su

contenido en el compuesto A o su sal es del 50 al 95% de la masa del polvo granulado.

El polvo granulado de la presente invención contiene una elevada cantidad del compuesto A o de una sal del mismo y es útil como polvo granulado para la fabricación de una tableta que contiene una elevada cantidad del compuesto A o de una sal del mismo.

Modo de realización de la invención

La presente invención será ahora más específicamente ilustrada como se expone a continuación.

El término % utilizado en esta memoria descriptiva significa el porcentaje en masa a menos que se estipule algo diferente.

El compuesto A o su sal usado en la presente invención puede ser producido mediante un procedimiento mencionado, por ejemplo, en el folleto de la publicación internacional WO 00/10569.

El contenido en el compuesto A o su sal puede ser del 50 al 95%, preferiblemente del 60 al 90% o más preferiblemente del 70 al 85%, de la masa de la tableta o del polvo granulado.

La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica usada en la presente invención puede combinarse en el interior y/o el exterior del polvo granulado.

El contenido en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica puede ser del 2 al 20%, preferiblemente del 2,5 al 15% o más preferiblemente del 5 al 10%, de la masa de la tableta.

Se prefiere la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

No existe ninguna limitación en particular en cuanto al ligante utilizado en la presente invención, y como ejemplos del mismo se incluyen povidona, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, carmelosa sódica, metilcelulosa, alcohol polivinílico, goma arábica y dextrina. Se puede utilizar uno de esos ligantes o se pueden utilizar dos o más de ellos en combinación.

En cuanto al ligante preferido, se puede poner como ejemplo la povidona.

Como ejemplos de la povidona, se incluyen povidona K 17, povidona K 25, povidona K 30 y povidona K 90.

El contenido en povidona puede ser del 1 al 20%, o preferiblemente del 2,5 al 10%, de la masa de la tableta o del polvo granulado.

Se prefiere añadir un lubricante a la tableta y al polvo granulado de la presente invención.

Como ejemplos del lubricante utilizado en la presente invención cuando es necesario, se incluyen estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y éster de ácido graso y sacarosa.

Como ejemplos del lubricante preferido, se incluyen estearilfumarato de sodio y talco, y el más preferido es el estearilfumarato de sodio.

El contenido en el lubricante es del 0,1 al 5%, preferiblemente del 0,2 al 2% o más preferiblemente del 0,2 al 1%, de la masa de la tableta o del polvo granulado.

Se prefiere añadir dióxido de silicio a la tableta y al polvo granulado de la presente invención.

Como ejemplos del dióxido de silicio utilizado en la presente invención cuando es necesario, se incluyen dióxido de silicio hidratado y ácido silícico anhidro ligero.

El contenido en dióxido de silicio es del 0,5 al 15%, preferiblemente del 2 al 10% o más preferiblemente del 3 al 5%, de la masa de la tableta o del polvo granulado.

Es también posible añadir además un agente desintegrante a la tableta y al polvo granulado de la presente invención cuando resulte necesario.

No existe ninguna limitación en particular en cuanto al agente desintegrante utilizado en la presente invención cuando es necesario, y como ejemplos del mismo se incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón

sódico, crospovidona y almidón parcialmente pregelatinizado. Con respecto a los agentes desintegrantes, se puede usar uno de ellos o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. Se prefiere la crospovidona.

El agente desintegrante puede ser combinarse en el interior y/o el exterior del polvo granulado.

El tamaño de partícula de la crospovidona es preferiblemente de 100 μm o menor. Cuando se usa crospovidona con un tamaño de partícula mayor de 100 μm , puede ocurrir que se encuentren pequeñas proyecciones convexas sobre la superficie de la tableta con el transcurso del tiempo. Además, cuando se usa crospovidona con un pequeño tamaño de partícula, mejora mucho más su propiedad de disolución.

El contenido en crospovidona puede ser del 1 al 10%, o preferiblemente del 2 al 5%, de la masa de la tableta o del polvo granulado.

Se puede añadir también un excipiente a la tableta y al polvo granulado de la presente invención.

Como ejemplos del excipiente utilizado en la presente invención cuando es necesario, se incluyen alcoholes de azúcares, tales como el eritritol, el manitol, el xilitol y el sorbitol; sacáridos, tales como la sacarosa, el azúcar en polvo, la lactosa y la glucosa; ciclodextrinas, tales como la α -ciclodextrina, la β -ciclodextrina, la γ -ciclodextrina, la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la sulfobutil éter β -ciclodextrina; celulosas, tales como la celulosa cristalina y la celulosa microcristalina; y almidones, tales como el almidón de maíz, el almidón de patata y el almidón parcialmente pregelatinizado. Con respecto a esos excipientes, se puede añadir uno de ellos o se pueden añadir dos o más de los mismos en combinación. No existe ninguna limitación en particular en cuanto a la cantidad que se ha de añadir del excipiente, pero se puede combinar apropiadamente una cantidad necesaria dependiendo del objeto.

En la tableta y el polvo granulado de la presente invención, se puede usar un aditivo comúnmente empleado en productos farmacéuticos en un rango tal que el efecto de la presente invención no resulte deteriorado por el mismo.

Como ejemplos del aditivo, se incluyen un corrector, un agente colorante, un agente saborizante, un surfactante, un agente de revestimiento y un plastificante.

Como ejemplos del corrector, se incluyen aspartame, sacarina, Stevia, taumatina y acesulfame potásico.

Como ejemplos del agente colorante, se incluyen dióxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido de hierro negro, Rojo N° 102 comestible, Amarillo N° 4 comestible y Amarillo N° 5 comestible.

Como ejemplos del agente saborizante, se incluyen aceites esenciales, tales como aceite de naranja, aceite de limón, aceite de menta y aceite de piña; esencias, tales como esencia de naranja y esencia de menta; sabores, tales sabor de cereza, sabor de vainilla y sabor de frutas; sabores pulverulentos, tales como yogurt micrónico, manzana micrónica, plátano micrónico, melocotón micrónico, fresa micrónica y naranja micrónica; vainillina; y etilvainillina.

Como ejemplos del surfactante, se incluyen laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

Como ejemplo del agente de revestimiento, se incluyen hipromelosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD y copolímero de ácido metacrílico S, alcohol polivinílico y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Como ejemplos del plastificante, se incluyen citrato de trietilo, Macrogol, triacetina y propilenglicol.

Con respecto a estos aditivos como tales, se puede usar uno de ellos o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. No existe ninguna limitación en particular en cuanto a su cantidad de combinación, pero los aditivos pueden ser apropiadamente combinados dependiendo del objeto, de tal modo que se consiga bien el efecto.

Al administrar la tableta de la presente invención, se pueden seleccionar apropiadamente el método, la dosis y su frecuencia dependiendo de la edad, del peso corporal y del síntoma del paciente, y habitualmente se puede administrar la dosis mediante la cual se puede conseguir el efecto farmacéutico una vez al día o dividida en varias veces al día. Normalmente, se pueden administrar de 10 a 5.000 mg, o preferiblemente de 200 a 2.400 mg, como compuesto A al día a un adulto una vez o divididos en varias veces.

Con respecto al método de fabricación de la tableta de la presente invención, se puede poner como ejemplo un método en el cual se fabrica un polvo granulado mediante un método de granulación seca o húmeda, seguido, si es necesario, de la adición de un excipiente, un agente desintegrante y/o un lubricante, y se preparan tabletas con el

polvo mixto para tabletas resultante.

En el método de fabricación del polvo granulado de la presente invención, se puede poner como ejemplo de método preferido de granulación un método de granulación húmeda.

Como ejemplos del método de granulación húmeda, se incluyen un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación por volteo centrífugo, un método de granulación por mezcla/agitación, un método de granulación por mezcla a alta velocidad/agitación, un método de granulación por volteo, un método de granulación por aplastamiento húmedo y un método de granulación por extrusión.

Como ejemplos del método de granulación húmeda preferido, se incluyen un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación por volteo centrífugo, un método de granulación por mezcla/agitación, un método de granulación por mezcla a alta velocidad/agitación, un método de granulación por volteo y un método de granulación por aplastamiento húmedo y, entre ellos, es más preferido un método de granulación en lecho fluidizado. Cuando se adopta un método de granulación en lecho fluidizado, se prepara un polvo granulado de gran volumen, y, en comparación con otros métodos de granulación, se puede preparar un polvo granulado con una elevada propiedad de moldeo por compresión.

Como ejemplos del método de adición del ligante durante la granulación, se incluyen (1) un método en el cual se pulveriza un ligante disuelto en agua sobre un polvo mixto que contiene el compuesto A o una sal del mismo, un agente desintegrante, etc., y (2) un método en el cual se pulveriza agua sobre una mezcla del compuesto A o una sal del mismo, un agente desintegrante y un ligante.

Como ejemplos de adición del dióxido de silicio, se incluyen (1) un método en el que se añade dióxido de silicio en polvo a un polvo mixto que contiene el compuesto A o una sal del mismo, un agente desintegrante, etc., y (2) un método en el que se dispersan dióxido de silicio y un ligante en agua y se pulverizan luego sobre un polvo mixto. El método (2) es un método preferido de adición, ya que la propiedad de moldeo por compresión y la propiedad de disolución al elaborar las tabletas mejoran en comparación con el método (1).

Se ilustrará ahora la utilidad de la tableta de la presente invención por medio de los siguientes Ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1

Con respecto a las muestras, se utilizaron las tabletas desnudas sin recubrir de los Ejemplos 1 y 19 y de los Ejemplos comparativos 1, 2 y 3 y las tabletas desnudas sin recubrir, así como sus tabletas recubiertas de película, de los Ejemplos 2 y 3 y de los Ejemplos comparativos 4 y 5.

En la medición de la dureza, se utilizó un verificador portátil PC 30 (Okada Seiko) o un dispositivo de medición automático para características de tabletas TM 3-3 (Kikusui Seisakusho).

Se realizó la prueba de disolución mediante un método de paleta para una prueba de disolución según la Farmacopea Japonesa. Se fijaron las revoluciones de la paleta a 50 rpm. Se vertió una muestra en 900 ml de un tampón acetato (pH 4,5), seguido de agitación durante 15 minutos. Se recogió la solución de ensayo y se determinó el índice de disolución (%) del compuesto A por medio de un método de absorbancia.

En la medición de la dureza, se usaron tabletas con núcleo en todo momento. En la prueba de disolución, se usaron las tabletas con núcleo de los Ejemplos 1 y 19 y de los Ejemplos comparativos 1, 2 y 3 y las tabletas recubiertas de película de los Ejemplos 2 y 3 y de los Ejemplos comparativos 4 y 5. En la Tabla 1 se muestra el resultado.

[Tabla 1]

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 19	EC 1	EC 2	EC 3	EC 4	EC 5
Compuesto A	210,0	205,3	223,5	242,3	250,0	236,2	224,2	216,3	223,5
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	26,3	25,6	0,0	5,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Croscarmelosa sódica	0,0	0,0	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Crospovidona	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,5	0,0
Carboximetilalmidón sódico	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,6
Povidona K 30	12,4	12,8	14,0	4,2	0,0	12,5	12,3	13,5	14,0
Dióxido de silicio	0,0	5,1	5,6	2,4	0,0	0,0	12,3	5,4	5,6
Estearilfumarato de sodio	1,3	1,2	1,3	0,6	0,0	1,3	1,2	1,3	1,3
Opadry	0,0	10,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0
Masa total (mg)	250,0	260,0	260,0	255,0	250,0	250,0	250,0	260,0	260,0

Dureza (N)	87	81	121	53	MI	83	66	113	109
Índice de disolución (%)	91,3	93,5	86,7	93,9	MI	5,3	4,5	76,3	63,6
EC: Ejemplo comparativo MI: Medición imposible									

La preparación (Ejemplo comparativo 1) que no utilizaba ni ligantes ni agentes desintegrantes no podía formar tabletas, por lo que no fue posible la medición de la dureza de las tabletas y del índice de disolución.

- 5 Las preparaciones (Ejemplos comparativos 2 y 3) que no utilizaban agentes desintegrantes exhibían una muy baja propiedad de disolución.

10 En las preparaciones (Ejemplos comparativos 4 y 5) que utilizaban crospovidona o carboximetilalmidón sódico como agente desintegrante, su índice de disolución después de 15 minutos era bajo, no superior al 85%.

Por el contrario, en las preparaciones (Ejemplos 1, 2 y 19) que utilizaban una hidroxipropilcelulosa de baja substitución como agente desintegrante y en la preparación (Ejemplo 3) que utilizaba croscarmelosa sódica como agente desintegrante, su índice de disolución después de 15 minutos era excelente, no inferior al 85%.

- 15 Las tabletas en las que se combinaron el compuesto A, povidona K 30 e hidroxipropilcelulosa de baja substitución o croscarmelosa sódica eran excelentes como tabletas, con un alto contenido en el compuesto A y con una excelente propiedad de disolución y la necesaria dureza.

Ejemplo de ensayo 2

- 20 En cuanto a las muestras, se utilizaron tabletas desnudas no recubiertas y sus tabletas recubiertas de película de los Ejemplos 4 a 10 y la tableta con núcleo del Ejemplo 11.

- 25 Se llevaron a cabo la medición de la dureza y la prueba de disolución del mismo modo que en el Ejemplo de ensayo 1.

Para la medición de la dureza, se utilizaron tabletas con núcleo en todo momento. Para la prueba de disolución, se utilizaron la tableta con núcleo del Ejemplo 11 y las tabletas recubiertas de película de los Ejemplos 4 a 10. En la Tabla 2 se muestra el resultado.

30

[Tabla 2]

	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11
Compuesto A	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	209,4
Hidroxipropilcelulosa de baja substitución	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	26,2
Povidona K 30	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,1
Alcohol polivinílico	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hipromelosa 2910	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL)	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0
Metilcelulosa	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0
Goma arábica	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0
Dióxido de silicio	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	0,0
Estearilfumarato de sodio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,3
Opadry	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	0,0
Masa total (mg)	258,0	258,0	258,0	258,0	258,0	258,0	258,0	250,0
Dureza (N)	94	82	75	72	72	75	69	74
Índice de disolución (%)	95,1	99,7	99,7	96,3	98,4	99,0	98,9	91,5

- 35 En las preparaciones (Ejemplos 4 a 11) que utilizaban povidona K 30, alcohol polivinílico, hipromelosa 2910, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y goma arábica como ligante, sus índices de disolución después de 15 minutos eran excelentes, no inferiores al 90%.

- 40 Las tabletas en las que se combinaron el compuesto A, un ligante y una hidroxipropilcelulosa de baja substitución eran excelentes como tabletas, con un alto contenido en el compuesto A y con una excelente propiedad de disolución y la necesaria dureza.

Ejemplo de ensayo 3

Se usaron las tabletas con núcleo de los Ejemplos 11 a 16 como muestras de ensayo.

- 5 Se llevó a cabo la medición de la dureza de las tabletas con núcleo y las pruebas de disolución de las mismas del mismo modo que en el Ejemplo de ensayo 1. En la Tabla 3 se muestra el resultado.

[Tabla 3]

	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16
Compuesto A	209,4	207,3	205,3	203,1	199,0	189,1
Hidroxipropilcelulosa de baja substitución	26,2	25,9	25,6	25,4	24,9	23,6
Povidona K 30	13,1	13,0	12,8	12,7	12,4	12,5
Dióxido de silicio	0,0	2,6	5,1	7,6	12,4	23,6
Estearilfumarato de sodio	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2
Masa total (mg)	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0
Dureza (N)	74	75	75	82	78	85
Índice de disolución (%)	91,5	90,8	93,5	97,1	99,6	98,9

- 10 Cualquiera de las anteriores tabletas mostraba una excelente propiedad de disolución. Las tabletas (Ejemplos 13 a 16) que contenían no menos de un 2% de dióxido de silicio mostraban una propiedad de disolución mucho mejor y las tabletas (Ejemplos 14 a 16) que contenían no menos de un 3% de dióxido de silicio mostraban una propiedad de disolución aún mucho mejor.

- 15 Las tabletas en las que se combinaron el compuesto A, povidona K, hidroxipropilcelulosa de baja substitución y dióxido de silicio eran excelentes como tabletas, con un elevado contenido en el compuesto A y con una excelente propiedad de disolución y la necesaria dureza.

Ejemplo de ensayo 4

Se usaron las tabletas con núcleo y las tabletas recubiertas de película correspondientes fabricadas en los Ejemplos 17 y 18 como muestras de ensayo.

- 25 Se llevaron a cabo la medición de la dureza de las tabletas con núcleo y las pruebas de disolución de las tabletas recubiertas de película del mismo modo que en el Ejemplo de ensayo 1. En la Tabla 4 se muestra el resultado.

[Tabla 4]

	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Compuesto A	200,0	200,0
Hidroxipropilcelulosa de baja substitución	26,2	25,0
Povidona K 30	11,5	12,5
Dióxido de silicio	11,5	12,5
Crospovidona	5,3	0,0
Estearilfumarato de sodio	0,5	0,5
Opadry	8,0	10,0
Masa total (mg)	263,0	260,5
Dureza (N)	61	46
Índice de disolución (%)	96,9	91,1

- 30 Cualquiera de las tabletas fabricadas mediante un método de granulación en lecho fluidizado, que es un método de granulación húmeda, (Ejemplo 17) y las tabletas fabricadas por un método de granulación por mezcla a alta velocidad/agitación (Ejemplo 18) mostraban una excelente propiedad de disolución y eran excelentes como tabletas.

Ejemplos

La presente invención será ahora ilustrada por medio de los siguientes Ejemplos y Ejemplos comparativos, aunque la presente invención no se limita a éstos.

- 40 Se usó el compuesto A después de molerlo finamente.

En cuanto al agente de recubrimiento, se usó Opadry 03A42214 (que contenía un 79,25% de hipromelosa 2910, un 10% de óxido de titanio, un 10% de talco y un 0,75% de sesquióxido de hierro amarillo; fabricado por Nippon

Colorcon).

Las condiciones para la elaboración de las tabletas en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos comparativos eran DR del taladro 8,5 mm y 10 kN de presión de elaboración de tabletas, a menos que se mencione algo diferente.

Ejemplo 1

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g) y 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical). Se añadieron a este polvo mixto 1,75 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K 29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 2

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,63 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B 1, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,13 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,55 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K 29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 10 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 3

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,13 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, fabricada por FMC BioPolymer) y 0,13 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,55 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K 29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 10 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 4

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical), 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 0,375 g de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products). Se añadieron a este polvo mixto 1,67 g de agua pura, seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 5

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,86 g de una solución acuosa al 20% de alcohol polivinílico (Gohsenol EG-05, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 6

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical), 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 0,375 g de hipromelosa 2910 (TC-5RW, fabricada por Shin Etsu Chemical). Se añadieron a este polvo mixto 1,85 g de agua pura, seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 7

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical), 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 0,375 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, fabricada por Nippon Soda). Se añadieron a este polvo mixto 1,92 g de agua pura, seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 8

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical), 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 0,375 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL, fabricada por Nippon Soda). Se añadieron a este polvo mixto 2,0 g de agua pura, seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 9

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical), 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 0,375 g de metilcelulosa (Metolose SM-4, fabricada por Shin Etsu Chemical). Se añadieron a este polvo mixto 2,08 g de agua pura, seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 10

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical), 0,375 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 0,375 g de acacia en polvo (fabricada por Wako Pure Chemical Industries). Se añadieron a este polvo mixto 2,07 g de agua pura, seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 7,5 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 11

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (30 g) y 3,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B1, fabricada por Shin Etsu Chemical). Se añadieron a este polvo mixto 9,49 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se

secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 12

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,63 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B1, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,06 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,55 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 13

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,63 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B1, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,13 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,56 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 14

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,63 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B 1, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,19 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,55 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 15

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,63 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B1, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,31 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,55 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 16

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g), 0,75 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B1, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,75 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 2,01 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo 17

Povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty

Se añadieron los productos (430 g) y se disolvieron en 8.170 g de agua pura. Además, se añadieron y dispersaron en ellos 430 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil), para obtener una solución de ligante. Se mezclaron por separado 7.400 g del compuesto A y 970 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical) en una secadora de granulación en lecho fluidizado. Se pulverizó la solución de ligante sobre este polvo mixto, seguido de granulación y secado. Se tamizó el polvo granulado resultante a través de un tamiz de 1,9 mm. Se añadieron a 249,25 mg del polvo resultante crospovidona (Polyplasdone XL-10, fabricada por International Specialty Products) en una cantidad correspondiente a 5,25 mg y estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente a 0,5 mg, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 255 mg de peso cada una. Se recubrió cada tableta con núcleo con 8 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 18

Se mezclaron en una granuladora de agitación a alta velocidad (VG-01, fabricada por Powrex Corporation) el compuesto A (160 g), 20 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-B1, fabricada por Shin Etsu Chemical), 10 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) y 10 g de povidona K30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products) y se añadió por goteo agua pura para la granulación. Se tamizó el polvo granulado resultante a través de un tamiz de 3,9 mm y se secó durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250,5 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 10 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo 19

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5,74 g), 0,13 g de una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-11, fabricada por Shin Etsu Chemical) y 0,03 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 0,5 g de una solución acuosa al 20% de povidona K30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadieron dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil) en una cantidad correspondiente al 0,5% y estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,2% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 255 mg de peso cada una.

Ejemplo comparativo 1

Se formó una tableta con el compuesto A (250 mg).

Ejemplo comparativo 2

Se puso el compuesto A (12 g) en un mortero y se añadieron 3,2 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo comparativo 3

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (6 g) y 0,34 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,65 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una.

Ejemplo comparativo 4

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (4 g), 0,25 g de crospovidona (Kollidon CL-SF, fabricada por BASF) y 0,1 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,25 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 10 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Ejemplo comparativo 5

Se mezclaron en un mortero el compuesto A (5 g), 0,13 g de carboximetilalmidón sódico (Primojel, fabricado por Matsutani Chemical Industry) y 0,13 g de dióxido de silicio (Aerosil 200, fabricado por Nippon Aerosil). Se añadieron a este polvo mixto 1,56 g de una solución acuosa al 20% de povidona K 30 (Plasdone K29/32, fabricada por International Specialty Products), seguido de granulación. Se secó el polvo granulado resultante durante la noche a 40°C. Se pasó el polvo granulado resultante a través de un tamiz que tenía un tamaño de abertura de 500 µm y se añadió estearilfumarato de sodio (PRUV, fabricado por JRS Pharma) en una cantidad correspondiente al 0,5% al polvo resultante, seguido de mezcla y elaboración de tabletas, para obtener tabletas con núcleo de 250 mg de peso cada una. Se recubrió la tableta con núcleo con 10 mg de un agente de recubrimiento, para obtener una tableta recubierta de película.

Aplicabilidad industrial

La tableta de la presente invención es una tableta que contiene (1) el compuesto A o una sal del mismo, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, donde el contenido en el compuesto A o una sal del mismo es del 50 al 95% de la masa de la tableta.

En la tableta de la presente invención, el contenido en el compuesto A o una sal del mismo es elevado, el tamaño es fácilmente ingerible, la propiedad de disolución es excelente y la dureza es duradera frente al recubrimiento con película, el envasado y el transporte.

La tableta de la presente invención es útil como tableta con un alto contenido en el compuesto A o una sal del mismo.

El polvo granulado de la presente invención es un polvo granulado que contiene (1) el compuesto A o una sal del mismo, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, donde el contenido en el compuesto A o una sal del mismo es del 50 al 95% de la masa del polvo granulado.

El polvo granulado de la presente invención tiene un alto contenido en el compuesto A o una sal del mismo y es útil como polvo granulado para la fabricación de una tableta con un alto contenido en el compuesto A o una sal del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que contiene (1) 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o una sal de la misma, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja substitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, donde el contenido en 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o una sal de la misma es del 50 al 95% de la masa de la tableta.
2. La tableta según la reivindicación 1, donde la hidroxipropilcelulosa de baja substitución o croscarmelosa sódica es una hidroxipropilcelulosa de baja substitución.
3. La tableta según la reivindicación 1 ó 2, donde la tableta contiene además dióxido de silicio.
4. La tableta según la reivindicación 3, donde el contenido en dióxido de silicio es del 2 al 10% de la masa de la tableta.
5. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la tableta contiene además un lubricante.
6. La tableta según la reivindicación 5, donde el lubricante es estearilfumarato de sodio.
7. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se lleva a cabo la elaboración de tabletas usando un polvo granulado fabricado por un método de granulación húmeda.
8. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se lleva a cabo la elaboración de tabletas usando un polvo granulado fabricado por un método de granulación en lecho fluidizado.
9. Un polvo granulado que contiene (1) 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o una sal de la misma, (2) una hidroxipropilcelulosa de baja substitución o croscarmelosa sódica y (3) un ligante, donde el contenido en 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida o una sal de la misma es del 50 al 95% de la masa del polvo granulado.
10. El polvo granulado según la reivindicación 9, donde la hidroxipropilcelulosa de baja substitución o croscarmelosa sódica es una hidroxipropilcelulosa de baja substitución.
11. El polvo granulado según la reivindicación 9 ó 10, donde el polvo contiene además dióxido de silicio.
12. El polvo granulado según la reivindicación 11, donde el contenido en dióxido de silicio es del 2 al 10% de la masa del polvo granulado.
13. El polvo granulado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde el polvo granulado contiene además un lubricante.
14. El polvo granulado según la reivindicación 13, donde el lubricante es estearilfumarato de sodio.
15. El polvo granulado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, donde el polvo granulado es fabricado por un método de granulación húmeda.
16. El polvo granulado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, donde el polvo granulado es fabricado por un método de granulación en lecho fluidizado.