

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 072**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
A61K 9/36	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/536	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 3/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2006 E 06747305 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1897558**

54 Título: **Preparación sólida de 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona**

30 Prioridad:

09.06.2005 JP 2005170172

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

13.12.2013

73 Titular/es:

**NORGINE BV (100.0%)
Hogehilweg 7
1101 CA Amsterdam Zuid-Oost, NL**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, H.;
EBISAWA, Y. y
YOSHINARI, T.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 434 072 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 de 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona.

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a una preparación sólida. Más particularmente, la presente invención se refiere a una preparación sólida excelente en estabilidad durante la producción y durante la conservación de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, así como propiedad de desintegración de la preparación y propiedad de liberación de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, después de administración oral de la preparación.

Técnica Anterior

15 Las formulaciones sólidas tales como un producto farmacéutico que contiene, como ingrediente activo, una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y análogo exhiben propiedades inadecuadas durante la producción y durante la conservación, tales como coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogas. Por ello, se han considerado hasta ahora diversos métodos de formulación para resolver tales propiedades inadecuadas.

20 Por ejemplo, se ha publicado un método de producción de una preparación sólida, que comprende ciclandelato termofusible, que es una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, y adición de silicato de aluminio sintético ultrafino y/o dióxido de silicio en una cantidad exenta de proporcionar eficacia como fármaco (véase JP-B-51-16491).

25 Exposición de la Invención

Sin embargo, una preparación sólida que contiene una gran cantidad de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo es difícil de obtener debido a que se utilizan adsorbente y excipiente en grandes cantidades de acuerdo con la técnica conocida mencionada anteriormente.

Los autores de la presente invención han desarrollado diversas composiciones de preparación en un intento de resolver este problema y han encontrado una preparación sólida exenta de coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogos durante la producción y conservación incluso cuando está contenida en gran cantidad una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, formulación que es excelente en estabilidad y, después de administración oral, extrae el agua rápidamente, se hincha y se desintegra en el tracto gastrointestinal para liberar rápidamente una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo. Sobre esta base, se ha completado la preparación sólida de la presente invención.

40 De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a lo siguiente [1] a [17].

[1] Una preparación sólida que tiene las características 1) a 3) siguientes:

45 1) que contiene una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, un sacárido, y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida,

2) una ratio en peso sacárido/celulosa que excede de 2,

50 3) un contenido de celulosa no inferior a 5% en peso.

[2] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo tiene una solubilidad en agua a 37°C no mayor que 10 mg/l.

55 [3] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo tiene un punto de fusión de 10 a 100°C.

[4] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 100 µm.

60 [5] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo es un inhibidor de lipasas.

65 [6] La preparación sólida del apartado [5] arriba mencionado, en donde el inhibidor de lipasas es 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,2-benzoxacin-4-ona o una sal de la misma.

[7] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde el sacárido es un azúcar-alcohol.

[8] La preparación sólida del apartado [7] arriba mencionado, en donde el azúcar-alcohol es manitol.

5 [9] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde la celulosa es una celulosa cristalina.

[10] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde el contenido de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo es 5 a 60% en peso.

10 [11] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde el contenido del sacárido es 30 a 75% en peso.

15 [12] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde el contenido de la celulosa es 5 a 15% en peso.

[13] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, en donde la ratio en peso de sacárido/celulosa es 3 a 9.

20 [14] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, que es una tableta.

[15] La preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, que tiene un tiempo de desintegración en agua a 37°C no mayor que 30 minutos.

25 [16] Un método de producción de la preparación sólida del apartado [1] arriba mencionado, que comprende granular una mixtura de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, un sacárido y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

30 [17] El método del apartado [16] arriba mencionado, en donde la granulación se realiza utilizando un granulador de lecho fluidizado.

Efecto de la Invención

35 En la preparación sólida de la presente invención, la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogos de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, que se observan generalmente durante la producción y conservación, se suprimen. Por tanto, la preparación sólida de la presente invención es excelente en la propiedad de desintegración y la propiedad de liberación de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, después de administración oral.

40 Además, la preparación sólida de la presente invención es excelente en la estabilidad durante la producción y conservación incluso cuando una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo está contenida en gran cantidad, y excelente también en la propiedad de desintegración y propiedad de liberación de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, después de administración oral.

45 Dado que el método de producción de la presente invención puede realizarse en condiciones de temperatura no superior al punto de fusión de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo no requiere fusión por calentamiento. Por tanto, el método de producción de la presente invención no desintegra una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, y es extremadamente útil como método conveniente de producción de una preparación sólida.

Modo Óptimo de Realización de la Invención

La presente invención se explica en detalle a continuación.

55 La preparación sólida de la presente invención se caracteriza por los apartados 1) a 3) siguientes:

1) que contiene una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, un sacárido, y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida,

60 2) una ratio en peso sacárido/celulosa que excede de 2,

3) un contenido de celulosa no inferior a 5% en peso.

65 La escasa solubilidad en agua de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo a utilizar para la preparación sólida de la presente invención significa la propiedad asociada con dificultad para disolución en agua. En la presente invención, por ejemplo, la solubilidad de una sustancia escasamente soluble en

agua que tiene un punto de fusión bajo en agua a 37°C no es por lo general mayor que 10 mg/l, preferiblemente no mayor que 1 mg/l, y más preferiblemente no mayor que 0,5 mg/l.

5 Como se utiliza en esta memoria, la solubilidad se determina como sigue. En primer lugar, se añade una cantidad en exceso de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene una sustancia de punto de fusión se añade a agua purificada (5 ml). La mixtura obtenida se mantiene todavía en un tanque termostático a 37°C durante 30 min, y se agita en un mezclador Voltex. La operación de mantenimiento en reposo y agitación se repite 3 veces más, y la suspensión obtenida se filtra a través de un filtro de jeringa (fabricado por Japan Pall, nombre comercial: Acrodisc LC25, PVDF, tamaño de poro 0,2 µm). La concentración (mg/l) de la sustancia escasamente soluble en agua que
10 tiene un punto de fusión bajo en el filtrado así obtenido se toma como la solubilidad.

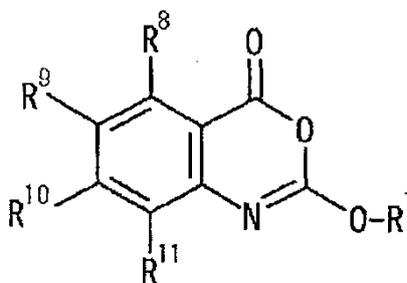
Adicionalmente, el punto de fusión bajo de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo significa un punto de fusión comprendido dentro del intervalo que va generalmente desde 10°C a 100°C, preferiblemente 20°C a 90°C, más preferiblemente 30°C a 90°C. El punto de fusión puede medirse, por ejemplo, de
15 acuerdo con el método de medida de punto de fusión definido en la Farmacopea Japonesa.

El tamaño medio de partícula de la sustancia escasamente soluble en agua arriba mencionada que tiene un punto de fusión bajo es generalmente 1 µm a 100 µm, preferiblemente 1 µm a 70 µm, más preferiblemente 1 µm a 60 µm, y de modo particularmente preferible 10 µm a 50 µm. En la presente memoria descriptiva, el tamaño medio de
20 partícula significa un tamaño de partícula acumulativo de 50% (X50) medido utilizando un difractor láser seco (HELOS, Sympatec GmbH).

El contenido de la sustancia escasamente soluble en agua arriba mencionada que tiene un punto de fusión bajo en una preparación sólida es generalmente 5% en peso a 60% en peso, preferiblemente 5% en peso a 55% en peso, y
25 más preferiblemente 5% en peso a 50% en peso.

Ejemplos de la sustancia escasamente soluble en agua arriba mencionada que tiene un punto de fusión bajo incluyen inhibidores de lipasas, agentes anti-inflamatorios (v.g., ibuprofeno, quetoprofeno), agentes coenzimáticos de la cadena de transporte de electrones (v.g., coenzima Q10, idebenona) y análogos, dándose preferencia a
30 inhibidores de lipasas.

Ejemplos de inhibidores de lipasas incluyen orlistat, y el compuesto siguiente descrito en la patente US No. 6.624.161:



35 en donde R¹ es C₁₀₋₂₀ alquilo ramificado o no ramificado (dicho C₁₀₋₂₀ alquilo puede estar interrumpido con 1 ó 2 átomos de oxígeno, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, ciano, nitro, -CO₂R³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, OH y átomo de halógeno; R³ y R⁴ son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, tiol, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ alcoxi, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi, C(O)R⁵, C(O)NR⁵R⁶, S(O)R⁵ o halo C₁₋₁₀ alquilo, y R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o C₁₋₁₀ alquilo.

45 De los compuestos arriba mencionados, es preferible 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona (a la que se hace referencia simplemente en lo sucesivo como compuesto A).

La sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo a utilizar para preparación sólida de la presente invención puede ser una sal. Ejemplos de dicha sal incluyen sal metálica, sal de amonio, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido, y análogas. Ejemplos preferibles de la sal metálica incluyen sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y análogas; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y análogas; sal de aluminio y análogas. Ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina y análogas. Ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y análogas. Ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido
50
55

fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y análogos. Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y análogas, y ejemplos preferibles de la sal con aminoácidos de carácter ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y análogas.

5 De éstas, son preferibles las sales farmacéuticamente aceptables.

10 Ejemplos de los sacáridos a utilizar para la preparación sólida de la presente invención incluyen azúcar-alcoholes (v.g. manitol (manita), eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol), disacáridos (v.g., maltosa, sacarosa, celobiosa, lactosa), monosacáridos (v.g., arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa), oligosacáridos (v.g., maltotriosa, azúcar rafinosa, estaquiosa) y análogos. En cuanto al aspecto de la propiedad de desintegración de una preparación sólida y propiedad de liberación de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo a partir de la preparación sólida, se prefieren azúcar-alcoholes, siendo el más preferido manitol.

15 El intervalo de contenido de los sacáridos en la preparación sólida de la presente invención es por lo general 10% en peso a 75% en peso, preferiblemente 20% en peso a 75% en peso, más preferiblemente 30% en peso a 75% en peso. Cuando los sacáridos están contenidos dentro de tales intervalos, la tasa de penetración del agua en una preparación sólida aumenta, y la propiedad de desintegración de una preparación sólida y la propiedad de liberación de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo mejoran.

20 La celulosa a utilizar para la preparación sólida de la presente invención se selecciona de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Por el aspecto de liberación rápida de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo a partir de una preparación sólida, es preferible una celulosa cristalina.

25 Asimismo, en cuanto al aspecto de la propiedad de formulación mejorada de una preparación sólida, es preferible una celulosa cristalina como la celulosa.

30 En este caso, la propiedad de formación mejorada de una preparación sólida significa que la preparación sólida puede mantener una dureza prácticamente suficiente aun cuando la presión necesaria durante la formación se atenúe para reducir la densidad de compresión de la preparación sólida.

35 En la preparación sólida de la presente invención, la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogas de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, que se desarrollan durante el proceso de producción de la preparación sólida, pueden evitarse por el uso de celulosa cristalina. Tal efecto preventivo puede ser proporcionado notablemente por una preparación sólida que tiene un alto contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo (v.g., preparación sólida en la cual el contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo en la preparación sólida es no inferior a 20% en peso).

40 Particularmente, durante la producción de una preparación sólida que tiene un alto contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo (v.g., preparación sólida en la cual el contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo en la preparación sólida no es inferior a 20% en peso), la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogas de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo se desarrollan probablemente en alto grado. Por tanto, la preparación sólida de la presente invención capaz de proporcionar dureza suficiente de la preparación sólida aun cuando la presión necesaria durante la formación se atenúa para reducir la densidad de compresión y aumentar el porcentaje de espacio vacío de la preparación sólida puede proporcionar un efecto preventivo notable sobre la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogos de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo.

50 En la preparación sólida de la presente invención, además, la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogos de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, que se desarrollan durante el proceso de conservación de la preparación sólida, pueden prevenirse por el uso de celulosa cristalina.

55 Particularmente, durante la conservación de una preparación sólida que tiene un alto contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo (v.g., preparación sólida en la cual el contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo en la preparación sólida no es inferior a 20% en peso), la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogas de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo se desarrollan probablemente en alto grado. Por tanto, la preparación sólida de la presente invención puede proporcionar un efecto preventivo notable sobre la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogos de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo.

60 En la preparación de la presente invención, la ratio en peso del sacárido/celulosa arriba mencionado excede de 2, estando comprendida preferentemente dentro de un intervalo que va desde más de 2 hasta 15, más preferentemente

- dentro del intervalo de 3 a 9, y muy preferiblemente 4 a 7. Una ratio en peso del sacárido/celulosa no inferior a 15 no es preferible, dado que la tasa de absorción de agua por la preparación sólida se hace insuficiente. Por otra parte, cuando la ratio en peso del sacárido/celulosa arriba mencionado no es mayor que 2, la preparación sólida absorbe generalmente humedad dando como resultado una manipulación difícil. Generalmente, el espesor de las tabletas se controla en un paso de preparación de tabletas. Cuando la tableta se hincha después de la producción de las tabletas para aumentar el espesor de la tableta, se presenta un problema en el sentido de que el control del espesor de la tableta para la administración de la calidad se hace difícil. Particularmente, cuando está implicado un paso de recubrimiento de film y la tableta (tableta ordinaria) se hincha, se forman partes cóncavas y convexas en la superficie de la tableta, dando lugar así a un problema de calidad. Además, dado que la preparación sólida se vuelve frágil per se, se presentan probablemente los problemas de calidad consistentes en agrietamiento, desmenuzamiento y análogos. En particular, cuando está implicado un paso de recubrimiento de film, un problema de calidad de agrietamiento, desmenuzamiento o análogo incluso en un número pequeño de tabletas afecta desfavorablemente al lote de producción total.
- 5
- 10
- 15 En la preparación sólida de la presente invención, el contenido de la celulosa es generalmente no inferior a 5% en peso, preferiblemente 5% en peso a 30% en peso, más preferiblemente 5% en peso a 25% en peso, y de modo particularmente preferible 5% en peso a 15% en peso. En la preparación sólida de la presente invención, cuando el contenido de la celulosa es menor que 5% en peso, lo que no es preferible, la propiedad de desintegración y la propiedad de liberación no pueden conseguirse. Por otra parte, cuando el contenido de la celulosa en la preparación
- 20 sólida de la presente invención excede de 30% en peso, la preparación sólida obtenida se hincha y se hace difícil de manipular. Adicionalmente, dado que la preparación sólida se vuelve frágil per se, se presentan probablemente los problemas de calidad, agrietamiento, desmenuzamiento y análogos.
- 25 En la preparación sólida de la presente invención, la ratio en peso de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y sacárido es 1:50 a 50:1, preferiblemente 1:15 a 10:1, y más preferiblemente 1:15 a 5:1.
- 30 La forma de dosificación de la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, gránulo, píldora, tableta, cápsula y análogas, dándose preferencia a tableta. La forma de la tableta no está limitada particularmente, y puede ser una tableta ordinaria o tableta redondeada, tableta ovalada, tableta oblonga y análogas, una tableta recubierta de aquéllas, y análogas. Además, la preparación sólida de la presente invención puede ser una tableta que comprende grupos separados, que se obtiene por mezcla de dos o más clases de gránulos y transformación de la mixtura en tabletas; una tableta multicapa tal como una tableta de dos capas, una tableta de tres capas y análogas; una tableta con núcleo; una tableta con recubrimiento prensado y análogas.
- 35 Adicionalmente, la preparación sólida de la presente invención puede contener, además de la sustancia escasamente soluble en agua arriba mencionada que tiene un punto de fusión bajo, un sacárido y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida, diversos aditivos tales como un portador farmacéuticamente aceptable, específicamente, excipiente, desintegrante, aglomerante, lubricante, colorante, saborizante, agente fotoprotector, plastificante, estabilizador y análogos utilizados generalmente para preparaciones farmacéuticas, dentro de un intervalo que no deteriore la propiedad de desintegración de la preparación sólida y la propiedad de liberación de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo de la preparación sólida.
- 40 Ejemplos del excipiente incluyen ácido silícico anhidro ligero, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, silicato de aluminio, metasilicato de aluminio y análogos.
- 45 Ejemplos del desintegrante incluyen carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón sódico, polivinilpirrolidona insoluble reticulada y análogos.
- 50 Ejemplos del aglomerante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, polvo de goma arábiga, polivinilpirrolidona, dextrina, pululano y análogos.
- 55 Ejemplos del lubricante incluyen ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, sílice coloidal y análogos.
- Ejemplos de colorante incluyen óxido férrico amarillo, óxido férrico, y análogos.
- 60 El saborizante puede ser una sustancia sintética o una sustancia existente naturalmente, y ejemplos del mismo incluyen saborizante de limón, saborizante de lima, saborizante de naranja, saborizante de fresa, mentol y análogos.
- Ejemplos del agente fotoprotector incluyen dióxido de titanio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y análogos.
- 65 Ejemplos del plastificante incluyen polietilenglicol (macrogol), propilenglicol, copolividona y análogos.

Ejemplos del estabilizador incluyen ácido ascórbico, sal de sodio de ácido ascórbico, ácido erisórbico y análogos.

5 Cuando se utiliza un inhibidor de lipasas como sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, la preparación sólida de la presente invención puede contener, en caso necesario, el adsorbente de aceite (v.g., metilcelulosa, goma de xantano) descrito en WO 00/09122 y análogos.

[Método de producción]

10 La preparación sólida de la presente invención puede producirse por combinación de métodos conocidos empleados para cada forma de dosificación. Las condiciones de cada paso pueden determinarse de acuerdo con un método convencional.

15 Preferiblemente, la preparación sólida de la presente invención se produce por un método que comprende granular una mezcla de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, un sacárido y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida, (que se abreviará a veces en adelante como el método de producción de la presente invención). La granulación puede realizarse utilizando cualquier granulador empleado convencionalmente (v.g., granulador de lecho fluidizado, granulador de alta velocidad, amasadora). Sin embargo, para prevención de la desnaturalización de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, se utiliza preferiblemente para la granulación un granulador de lecho fluidizado.

20 La granulación arriba mencionada se realiza preferiblemente en condiciones de temperatura en las cuales la temperatura del producto en el paso de granulación no es superior al punto de fusión de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo a utilizar. Cuando están presentes al mismo tiempo una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y un excipiente, el punto de fusión de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo puede llegar a ser inferior al punto de fusión general. En este caso, la granulación se realiza preferiblemente a una temperatura controlada del producto que no es mayor que el punto de fusión disminuido. Las cantidades de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, sacárido y celulosa son como se ha mencionado arriba.

30 Los gránulos a obtener por la granulación arriba mencionada contienen partículas de 50 μm a 1,5 mm en una proporción no menor que 50% (preferiblemente partículas de 150 μm a 1,0 mm en una proporción no inferior a 50%). Los gránulos obtenidos pueden secarse en caso necesario durante aproximadamente 0,01 h a 72 h a fin de eliminar el agua. Además, los gránulos obtenidos pueden clasificarse ulteriormente por tamaños en caso necesario. Para la clasificación por tamaños, se utiliza generalmente un granulador disponible en el comercio tal como un molino de energía y análogos. Después de la clasificación por tamaños, los gránulos contienen aproximadamente partículas de 50 μm a 1,5 mm en una proporción no inferior a 50% (preferiblemente partículas de 150 μm a 1,0 mm en una proporción no inferior a 50%). Además, puede añadirse a ellos un desintegrante tal como croscarmelosa sódica y análogos y un lubricante tal como estearato de magnesio y análogos. Para mezclar los mismos, se utiliza generalmente un mezclador disponible en el comercio tal como un mezclador de tambor y análogos. El contenido del desintegrante y lubricante a utilizar es aproximadamente 0,1% en peso a 25% en peso y aproximadamente 0,1% en peso a 10% en peso, respectivamente.

45 Si bien los gránulos obtenidos pueden utilizarse directamente como agente granulado, los mismos se conforman generalmente en una forma de dosificación de píldora, tableta, cápsula y análogos.

50 Para formación de una tableta, por ejemplo, se utiliza una máquina conformadora disponible comercialmente tal como una máquina de producción de tabletas y análogas. La presión de la transformación en tabletas para formar una tableta es por regla general aproximadamente 1 kN a 25 kN. La tableta redonda tiene generalmente un diámetro de aproximadamente 5 mm a 20 mm, y un espesor de 1 mm a 10 mm. La tableta ovalada tiene generalmente un diámetro mayor de aproximadamente 7 mm a 20 mm, un diámetro menor de aproximadamente 5 mm a 15 mm, y un espesor de aproximadamente 1 mm a 10 mm. La tableta oblonga tiene generalmente un diámetro mayor de aproximadamente 7 mm a 20 mm, un diámetro menor de aproximadamente 5 mm a 15 mm, y un espesor de aproximadamente 1 mm a 10 mm.

55 La tableta arriba obtenida puede someterse a recubrimiento tal como recubrimiento de film y análogos para dar diversas preparaciones recubiertas tales como una tableta recubierta de film y análogas.

60 Para la operación de recubrimiento de film, se utiliza generalmente un aparato de recubrimiento en bandeja y análogos. Ejemplos de la tableta recubierta de film incluyen una tableta redonda recubierta de film, una tableta ovalada recubierta de film, y una tableta oblonga recubierta de film.

65 El líquido de recubrimiento de film a utilizar para el recubrimiento de film arriba mencionado puede prepararse, por ejemplo, por disolución o suspensión de un polímero de recubrimiento de film tal como hidroxipropilmetilcelulosa y análogos en, por ejemplo, un disolvente tal como agua y análogos. El líquido de recubrimiento de film contiene preferiblemente además un colorante, un agente fotoprotector y análogos. La temperatura del producto (tableta)

durante la pulverización de un líquido de recubrimiento de film está controlada por lo general a aproximadamente 10°C a 100°C, de modo más preferible a aproximadamente 30°C a 80°C, y de modo todavía más preferible a aproximadamente 35°C hasta 60°C.

- 5 Dado que el método de producción de la presente invención puede realizarse en condiciones de temperatura no mayores que el punto de fusión de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo no precisa fundirse por calentamiento. Por tanto, el método de producción de la presente invención es extremadamente útil como método de producción conveniente para producir una preparación sólida sin descomposición de la sustancia escasamente soluble en agua
10 que tiene un punto de fusión bajo.

La preparación sólida de la presente invención obtenida como se ha mencionado arriba tiene la propiedad de desintegración deseada. Específicamente, por ejemplo, el tiempo de desintegración en agua a 37°C es generalmente inferior a 30 min, preferiblemente inferior a 20 min, y más preferiblemente inferior a 10 min.

- 15 La preparación sólida de la presente invención obtenida como se ha mencionado arriba es excelente en la propiedad de desintegración y propiedad de liberación de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo después de administración oral.

- 20 Particularmente, dado que un inhibidor de las lipasas tal como el compuesto A tiene una acción anti-obesidad pero exhibe escasa toxicidad y es seguro, cuando la preparación sólida de la presente invención contiene un inhibidor de las lipasas como una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, la preparación sólida puede utilizarse como un agente seguro para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades tales como obesidad, hiperlipidemia (v.g., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, hiperlipemia postprandial), hiperglucemia (diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa), hipertensión, enfermedad cardiovascular, apoplejía, enfermedades gastrointestinales y análogas o complicaciones de estas enfermedades (v.g., obesidad que ocurre en asociación con diabetes tipo 2, obesidad que ocurre en asociación con hiperlipidemia, síndrome metabólico) en los mamíferos (v.g., humano, rata, ratón, gato, perro, conejo, vaca, cerdo, hámster, oveja, mono).

- 30 Si bien la dosis de la preparación sólida de la presente invención varía dependiendo de la clase y contenido de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, forma de dosificación, duración de liberación del fármaco, animal sujeto de administración (v.g., mamíferos tales como humano, rata, ratón, gato, perro, conejo, vaca, cerdo, hámster, oveja, mono y análogos), objeto de administración, síntoma, edad de los pacientes y análogos, por ejemplo, la misma es por regla general aproximadamente 1 mg a 500 mg por día para administración oral a un paciente adulto (peso corporal: 60 kg).

- Además, por ejemplo, para administración oral de una preparación sólida que contenga un inhibidor de lipasas (preferiblemente compuesto A) como una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo
40 a un paciente adulto (peso corporal: 60 kg) afectado de obesidad o complicaciones de la misma (v.g., obesidad que ocurre en asociación con diabetes tipo 2, obesidad que ocurre en asociación con hiperlipidemia), la preparación sólida de la presente invención que contiene aproximadamente 1 mg a 500 mg, con preferencia aproximadamente 5 mg a 250 mg, con más preferencia todavía aproximadamente 5 mg a 100 mg, de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo puede administrarse en 1 a 3 porciones durante un día.

- 45 En caso necesario, la preparación sólida de la presente invención puede contener un fármaco distinto de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, dentro del intervalo que no deteriore la propiedad de liberación, o puede utilizarse en combinación con otros fármacos.

- 50 Ejemplos del fármaco (que se abreviará en lo sucesivo como un fármaco concomitante) que puede añadirse a la preparación sólida de la presente invención junto con una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo o que se utiliza en combinación con la preparación sólida de la presente invención incluyen los siguientes.

- 55 (1) Agentes terapéuticos para diabetes mellitus

- Preparaciones de insulina [v.g., preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovino o cerdo; preparaciones de insulina humana sintetizada por una técnica de ingeniería genética utilizando Escherichia coli o una levadura; insulina de cinc; protamina-insulina de cinc; fragmento de insulina o derivados del mismo (v.g. INS-1);
60 preparaciones orales de insulina], agentes para mejorar la resistencia a la insulina (v.g., pioglitazona o sales de la misma (preferiblemente hidrocloreto), rosiglitazona o sales de la misma (preferiblemente maleato), Reglixane, Netoglitazona, FK-614, Rivoglitazona, DRF-2593, Edaglitazona (BM-13.1258), R-119702, compuestos descritos en WO 01/38325, Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, ONO-5816, LM-4156, Metaglidasen (MBX-102), Naveglitazar (LY-519818), MX-6054, LY-510929 (Balaglitazona), T-131 o sales de los mismos, THR-0921),
65 inhibidores de α -glucosidasa (v.g., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo), biguanidas (v.g., fenformín, metformín, buformín o sales de los mismos (v.g., hidrocloreto, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina (sulfonilureas

(v.g., tolbutamida, glibenclamida, glicazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), replaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidratada), agonista GPR40, agonista del receptor GLP-1 [[v.g., GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendín-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (v.g., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, 5 Vildagliptín (LAF-237), P93/01, TS-021, (Sitagliptín fosfato) (MK-431), Saxagliptín (BMS-477118), E-3024, T-6666 (TA-6666), 823093, 825964, 815541), agonistas β 3 (v.g., AJ-9677), agonistas de amilina (v.g., pramlintida), inhibidores de fosfotirosina-fosfatasa (v.g., vanadato de sodio), inhibidores de la gluconeogénesis (v.g., inhibidores de glucógeno-fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (v.g., T-1095), inhibidores de 11 β -HSD1 (v.g., BVT-3498), adiponectina o 10 agonistas de la misma, inhibidores de IKK (v.g., AS-2868), agente mejorador de la resistencia a la leptina, agonista del receptor de somatostatina (v.g., compuestos descritos en WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735), agente activador de glucoquinasa (v.g., Ro-28-1675), y análogos.

(2) Agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas

15 Inhibidores de aldosa-reductasa (v.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat, minalrestat, ranirestat, CT-112), factores neurotróficos y agentes para aumento de los mismos (v.g., NGF, NT-3, BDNF, promotores de la producción-secreción de neurotrofina descritos en WO 01/14372 (v.g., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), agentes para aceleración de la regeneración de los nervios (v.g., Y-128, VX853, 20 prosaptida), inhibidores de PKC (v.g., mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (v.g., ALT-945, primagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, ALT-711, Piridorina, piridoxamina), agentes de barrido de oxígeno reactivos (v.g., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (v.g., tiapurida), agonistas del receptor de somatostatina (v.g., BIM23190), inhibidores de la quinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1), y análogos.

25 (3) Agentes antihiperlipidémicos

Inhibidores de HMG-CoA-reductasa (v.g., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosvastatina o sales de los mismos (v.g. sal de sodio, sal de potasio)), inhibidores de la escualeno-sintetasa (v.g. compuestos descritos en WO 97/10224, tales como ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético), compuestos de fibrato (v.g., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidores de ACAT (v.g., Avasimibe, Eflucimibe), 30 resinas cambiadores de aniones (v.g. colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (v.g., nicomol, niceritrol), eicosapentaenoato de etilo, esteroles vegetales (v.g., sojasterol, γ -orizanol), y análogos.

35 (4) Agentes hipotensores

Inhibidores de la enzima convertidora de las angiotensinas (v.g., captopril, enalapril, delapril, lisinopril), antagonistas de la angiotensina II (v.g. losartán, candesartán-cilexetil, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, tasosartán, ácido 1-[[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), 40 antagonistas del calcio (v.g., manidipina, nifedipina, amlodipina, efondipina, nicardipina), abridores de los canales de potasio (v.g., levcromakalim, L-27152, ALA0671, NIP-121, etc.), bloqueadores α 1 (v.g., cloruro de prazosín, cloruro de terazosín, cloruro de bunazosín), bloqueadores β (v.g., cloruro de propranolol, pinolol, atenolol, cloruro de celiprolol, tartrato de metoprolol), bloqueadores α 1 y β (v.g., hidrocloreuro de labetalol, carvedilol, hidrocloreuro de bunitrolol), clonidina, y análogos.

45 (5) Agentes antiobesidad

Agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (v.g., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH (v.g., compuestos descritos en SB-568849; SNAP-7941; WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del 50 neuropéptido Y (v.g., CP-422935); antagonistas del receptor de cannabinoides (v.g., SR-141716, SR-147778); antagonistas de grelina), agonistas β 3 (v.g., AJ-9677), péptidos anorécticos (v.g., leptina, CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar)), agonistas de colecistoquinina (v.g., lintitript, FPL-15849), disuasorio de la alimentación (v.g., P-57), y análogos.

55 (6) Agentes diuréticos

Derivados de xantina (v.g., salicilato de sodio-teobromina, salicilato de calcio-teobromina), preparaciones de tiazida (v.g., etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidrocloreotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocloreotiazida, 60 penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones antialdosterona (v.g., espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (v.g., acetazolamida), preparaciones de clorobenzenosulfonamida (v.g., clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, meticrano, y análogos.

65

(7) Agentes quimioterapéuticos

Agentes alquilantes (v.g., ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (v.g., metotrexato, 5-fluorouracilo o derivados del mismo (v.g., furtulón, neofurtulón)), antibióticos antitumorales (v.g., mitomicina, adriamicina), agentes antitumorales derivados de plantas (v.g., vincristina, vindesina, taxol), cisplatino, carboplatino, etoposido y análogos.

5 (8) Agentes inmunoterapéuticos

Componentes de microorganismos o bacterias (v.g., derivados de muramil-dipéptido, Picibanil), polisacáridos inmunopotenciadores (v.g., lentinán, esquizofilán, crestín), citoquinas modificadas genéticamente (v.g., interferones, interleuquinas (v.g., IL-1, IL-2, IL-12)), factores estimulantes de colonias (v.g., factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina) y análogos.

10 (9) Agentes antitrombóticos

Heparina (v.g., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarina (v.g., warfarina potásica), antitrombinas (v.g., argatrobán), agente trombolítico (v.g., uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación plaquetaria (v.g., ticlopidina hidrocloreuro, cilostazol, eicosapentaenoato de etilo, beraprost sódico, sarpogrelato hidrocloreuro), y análogos.

20 (10) Agentes mejoradores de la caquexia

Derivados de progesterona (v.g., megestrol acetato), fármacos de metoclopramida, fármacos de tetrahidrocannabinol, agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (v.g., ácido eicosapentaenoico), hormonas del crecimiento, IGF-1, y anticuerpos para los factores inductores de caquexia TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M, y análogos.

25 (11) Agentes antiinflamatorios

Esteroides (v.g., dexametazona), hialuronato de sodio, inhibidor de las ciclooxigenasas (v.g., indometacina, ketoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib), y análogos.

30 (12) Otros

Inhibidores de la sacarificación (v.g., ALT-711), antidepresivos (v.g., desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepina), antiepilépticos (v.g., lamotrigina, carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (v.g., mexiletina), ligandos de receptores de acetilcolina (v.g., ABT-594), antagonistas de receptores de endotelina (v.g., ABT-627), inhibidores de la absorción de monoaminas (v.g., tramadol), inhibidores de la absorción de indolaminas (v.g., fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (v.g., morfina), agonistas de los receptores de GABA (v.g., gabapentina), inhibidores de la absorción de GABA (v.g., tiagabina), agonistas de los receptores α_2 (v.g., clonidina), analgésicos locales (v.g., capsaicina), fármacos anti ansiedad (v.g., benzodiazepinas), inhibidores de las fosfodiesterasas (v.g., sildenafil), agonistas de los receptores de dopamina (v.g., apomorfina), antagonistas de los receptores de dopamina (v.g., haloperidol), agonistas de los receptores de serotonina (v.g., tandospirona citrato, sumatriptán), antagonistas de los receptores de serotonina (v.g., ciproheptadina hidrocloreuro, ondansetrón), inhibidores de la absorción de serotonina (v.g., fluvoxamina maleato, fluoxetina, paroxetina), fármacos inductores de sueño (v.g., triazolam, zolpidem), fármacos anticolinérgicos, bloqueadores de los receptores α_1 (v.g., tamsulosín), relajantes musculares (v.g., baclofeno), agentes para prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (v.g., donepezil, rivastigmina, galantamina), agentes para tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v.g., L-dopa), agentes para prevención o tratamiento de la esclerosis múltiple (v.g., interferón β -1a), inhibidores de los receptores H1 de histamina (v.g., prometazina cloruro), inhibidores de las bombas de protones (v.g., lansoprazol, omeprazol, rabeprazol o sales de los mismos (v.g., sal de sodio)), antagonistas de los receptores NK-2, agentes para tratamiento de la enfermedad infecciosa HIV (v.g., saquinavir, zidovudina, lamivudina, neviravina), agentes para tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (v.g., salmeterol, tiotropio bromuro, cilomilast), y análogos.

Como el agente anticolinérgico, se utilizan por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, escopolamina butilbromuro, propantelina bromuro, metilbenactio bromuro, mepenzolato bromuro, flavoxato, pirenevina, ipratropio bromuro, trihexifenidil, oxibutinín, propiverina, darifenacín, tolterodina, temiverina, trospio cloruro o sales de los mismos (v.g., atropina sulfato, escopolamina hidrobromuro, homatropina hidrobromuro, ciclopentolato hidrocloreuro, flavoxato hidrocloreuro, pirenevina hidrocloreuro, trihexifenidil hidrocloreuro, oxibutinín hidrocloreuro, tolterodina tartrato) y análogos, y entre éstos, son preferibles oxibutinín, propiverina, darifenacín, tolterodina, temiverina, trospio cloruro o sales de los mismos (v.g., oxibutinín cloruro, tolterodina tartrato). Adicionalmente, se pueden utilizar también inhibidores de acetilcolinesterasa (v.g., distigmina) y análogos.

Como el antagonista de los receptores NK-2, por ejemplo, derivados de piperidina tales como GR159897, GR149861, SR48968 (saredutant), SR144190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281 y análogos; derivados de perhidroisoindol tales como RPR-106145 y análogos; derivados de quinolina tales como SB-414240 y análogos; derivados de pirolopirimidina tales

como ZM-253270 y análogos; derivados de pseudopéptidos tales como MEN11420 (nepadutant), SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474 y análogos; pueden citarse otros agentes tales como GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627 o sales de los mismos y análogos, y análogos.

- 5 Cuando la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo es un inhibidor de lipasas (preferiblemente compuesto A), el fármaco concomitante es preferiblemente una preparación de insulina, un agente para mejora de la resistencia a la insulina (preferiblemente pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidroclicloruro)), un inhibidor de la α -glucosidasa (preferiblemente voglibosa), una biguanida (preferiblemente metformín), un secretagogo de insulina (preferiblemente un agente de sulfonilurea, mitiglinida o una sal de calcio hidratada de la misma), un inhibidor de HMG-CoA-reductasa (preferiblemente simvastatina, atorvastatina), y análogos.

15 La preparación sólida de la presente invención que contiene o utiliza en combinación una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y un fármaco concomitante incluye (1) una preparación simple de una composición farmacéutica que contiene una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y un fármaco concomitante, y (2) una composición farmacéutica que contiene una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y un fármaco concomitante, que se preparan independientemente. En lo que sigue, las mismas se abrevian exhaustivamente como el agente de combinación de la presente invención.

20 El agente de combinación de la presente invención puede formularse sometiendo una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y el ingrediente activo de un fármaco concomitante, por separado o simultáneamente, directamente o en forma de una mixtura con un portador farmacéuticamente aceptable y análogos, a un método similar al de la preparación sólida arriba mencionada de la presente invención.

25 Si bien la dosis diaria del agente de combinación de la presente invención varía dependiendo del síntoma, la raza humana, edad, sexo y peso corporal del individuo sujeto de administración, la forma de administración, la clase de ingrediente activo y análogos, aquella no está limitada particularmente con tal que el intervalo no cause un problema de efectos secundarios. La dosis diaria del agente de combinación de la presente invención como dosis total de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y un fármaco concomitante, por ejemplo, en el caso de administración oral, es por regla general aproximadamente 0,005 a 100 mg, con preferencia aproximadamente 0,05 a 50 mg, de modo más preferible aproximadamente 0,2 a 30 mg para 1 kg de peso corporal del mamífero, que se administra generalmente en una a tres porciones al día.

35 Para administración del agente de combinación de la presente invención, la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante pueden administrarse simultáneamente, o puede administrarse en primer lugar un fármaco concomitante y luego se puede administrar la preparación sólida de la presente invención, o la preparación sólida de la presente invención puede administrarse en primer lugar y puede administrarse luego el fármaco concomitante. Para administración de una manera escalonada, la diferencia de tiempo varía dependiendo del ingrediente activo a administrar, la forma de dosificación y el método de administración. Por ejemplo, cuando el fármaco concomitante debe administrarse en primer lugar, puede mencionarse un método que comprende administrar el fármaco concomitante y administrar luego la preparación sólida de la presente invención dentro de un 40 1 minuto a 3 días, preferiblemente dentro de 10 minutos a 1 día, y más preferiblemente dentro de 15 minutos a 1 hora. Cuando debe administrarse en primer lugar la preparación sólida de la presente invención, puede mencionarse un método que comprende administrar la preparación sólida de la presente invención y administrar posteriormente el fármaco concomitante dentro de 1 minuto a 1 día, preferiblemente dentro de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente dentro de 15 minutos a 1 hora.

50 En el agente de combinación de la presente invención, si bien el contenido de la preparación sólida de la presente invención con relación al agente de combinación total varía dependiendo de la forma del agente de combinación, aquél es por regla general 0,3% en peso a 65% en peso, preferiblemente 0,1% en peso a 50% en peso, y de modo más preferible aproximadamente 0,5% en peso a 20% en peso.

55 Ejemplos

La presente invención se explica en detalle en lo que sigue haciendo referencia a Ejemplos, que no deben considerarse como limitantes.

60 En los Ejemplos y Ejemplos Comparativos que siguen, se utilizaron productos compatibles con la Edición 14^a de la Farmacopea Japonesa de la obra o productos compatibles con la publicación Excipientes Farmacéuticos Japoneses 2003, como diversos aditivos tales como estearato de magnesio y análogos.

Adicionalmente, la dureza (dureza a la rotura) de la tableta descrita en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes se midió utilizando PHARMA TEST APPARATEBAU GMBH, WHT 2ME.

65

Ejemplo 1

Un polvo mixto de compuesto A (660,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), manitol (3196 g, Merck), celulosa cristalina (591,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (50,6 g, Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2457 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para producir gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado. Se añadieron al polvo tamizado (3911 g) croscarmelosa sódica (210,9 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (40,7 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) (3911 g) y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que tenían un peso de 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada se pulverizó para dar aproximadamente 13500 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (30 mg), manitol (145,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 2

Un polvo mixto de compuesto A (1140,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), manitol (2187 g, Merck), celulosa cristalina (511,1 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (43,7 g, Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2122 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (368,2 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (71,06 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (6828 g) y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada para dar aproximadamente 22.500 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (60 mg), manitol (115,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 3

Un polvo mixto de compuesto A (600,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), manitol (2910 g, Merck), celulosa cristalina (538 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (46 g, Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2234 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (199,5 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (38,5 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (3700 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada se pulverizó para dar aproximadamente 15000 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (30 mg), manitol (145,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 4

Un polvo mixto de compuesto A (1200,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), manitol (2310 g, Merck), celulosa cristalina (538 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (46 g, Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (2234 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (199,5 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (38,5 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (3700 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada se pulverizó para dar aproximadamente 15000 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (60 mg), manitol (115,5 mg), celulosa cristalina (25,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 5

Un polvo mixto de compuesto A (36,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), lactosa (390,5 g, Meggle) y celulosa cristalina (64,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (209,9 g) de hidroxipropilcelulosa al 8% (p/v) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial TC-5, grado RW) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (10,3 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,0 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (190,3 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada para dar aproximadamente 600 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (15 mg), lactosa (162,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilcelulosa 2910 (13,9 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 6

Un polvo mixto de compuesto A (33,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), manitol (160,1 g, Merck), celulosa cristalina (29,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (2,5 g, Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (115,9 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (10,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,1 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (200,8 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas que utilizaba un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada para dar aproximadamente 600 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (30 mg), manitol (145,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 7

Un polvo mixto de compuesto A (85,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), lactosa (410,8 g, Meggle) y celulosa cristalina (85,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (549,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (25,5 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de

magnesio (2,55 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (450,0 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada para dar aproximadamente 1200 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (30 mg), lactosa (147,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 8

Un polvo mixto de compuesto A (85,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (410,8 g, Roquette) y celulosa cristalina (85,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (549,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (25,5 mg, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,55 mg, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (450,0 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada para dar aproximadamente 1200 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (30 mg), manitol (147,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 9

Un polvo mixto de compuesto A (85,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (410,8 g, Roquette) y celulosa cristalina (85,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (549,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron hidroxipropilcelulosa poco sustituida (1,2 g, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: L-HPC) y estearato de magnesio (0,12 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (21,18 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8,5 mm y un plano liso en el ángulo de la esquina para dar aproximadamente 1500 tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (147,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg), por tableta.

Ejemplo 10

Un polvo mixto de compuesto A (85,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (410,8 g, Roquette) y celulosa cristalina (85,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (549,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron carboximetil-almidón sódico (1,2 g) y estearato de magnesio (0,12 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (21,18 g), y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8,5 mm y un plano liso en el ángulo de la esquina para dar aproximadamente 1200 tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (147,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), carboximetil-almidón sódico (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

Ejemplo 11

Un polvo mixto de compuesto A (108,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (207,9 g, Roquette), celulosa cristalina (48,4 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (189,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC,

grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (17,1 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,3 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (317,1 g) y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel redondo que tenía un diámetro de 8 mm para dar tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y un líquido obtenido por disolución con dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada se pulverizó para dar aproximadamente 800 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (60 mg), manitol (115,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

15 Ejemplo 12

Un polvo mixto de compuesto A (108,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (207,9 g, Roquette), celulosa cristalina (48,4 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (189,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (17,1 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,3 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (317,1 g) y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8,5 mm y un plano liso en el ángulo de la esquina para dar aproximadamente 1000 tabletas ordinarias que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas ordinarias obtenidas contenían compuesto A (60 mg), manitol (115,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

30 Ejemplo 13

Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), lactosa (234,8 mg, Meggle) y celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (210,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,3 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (370,0 g) y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel redondo que tenía un diámetro de 8 mm para dar tabletas lisas que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada, para dar aproximadamente 600 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (60 mg), lactosa (117,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (7,2 mg), macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg), y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

50 Ejemplo 14

Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), lactosa (930,2 g, Meggle), celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y ácido silícico anhidro ligero (4,6 g, Nippon Aerosil) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (210,0 g) de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (370,0 g) y se mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas que utilizaba un troquel redondo que tenía un diámetro de 8 mm para dar tabletas lisas que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas se pusieron en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada, para dar aproximadamente 600 tabletas recubiertas de film que contenían compuesto A (60 mg), lactosa (115,5 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), ácido

silícico anhidro ligero (2,3 mg), hidroxipropilcelulosa (6,7 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

Ejemplo 15

5 Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), lactosa (234,8 g, Meggle) y
 celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en
 un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (154,2 g) de
 10 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 al 8% (p/v) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) con
 rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar
 un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre
 comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (370,0 g) y se
 15 mezclaron para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas
 en una máquina de producción de tabletas que utilizaba un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie
 R de forma circular para dar tabletas lisas que pesaban 225 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas se pusieron
 en una máquina de recubrimiento de film, y se pulverizó un líquido obtenido por disolución o dispersión de dióxido de
 titanio, macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido férrico e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Shin-Etsu
 Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) en agua purificada, para dar aproximadamente 600 tabletas
 20 recubiertas de film que contenían compuesto A (60 mg), lactosa (117,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg),
 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (13,9 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg), estearato de magnesio (2,2 mg)
 macrogol 6000 (1,6 mg), dióxido de titanio (1,0 mg) y óxido férrico (0,2 mg) por tableta.

Ejemplo 16

25 Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), lactosa (234,8 g, Meggle) y
 celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en
 un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (154,2 g) de
 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 al 8% (p/v) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) con
 30 rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar
 un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre
 comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (370,0 g) y se
 mezclaron para dar un polvo mixto. Se añadió ácido ascórbico (0,25 g) al polvo mixto obtenido (11,25 g) y se mezcló
 para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una
 35 máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma
 circular para dar aproximadamente 1200 tabletas lisas que pesaban 230 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas
 contenían compuesto A (60 mg), lactosa (117,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910
 (6,7 mg), ácido ascórbico (5 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

Ejemplo 17

40 Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), lactosa (234,8 g, Meggle) y
 celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en
 un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (154,2 g) de
 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 al 8% (p/v) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) con
 45 rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar
 un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre
 comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (370,0 g) y se
 mezclaron para dar un polvo mixto. Se añadió ascorbato de sodio (0,25 g) al polvo mixto obtenido (11,25 g) y se
 50 mezcló para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas
 en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de
 forma circular para dar aproximadamente 1200 tabletas lisas que pesaban 230 mg por tableta. Las tabletas lisas
 obtenidas contenían compuesto A (60 mg), lactosa (117,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg),
 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (6,7 mg), ascorbato de sodio (5 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de
 55 magnesio (2,2 mg) por tableta.

Ejemplo 18

60 Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), lactosa (234,8 g, Meggle) y
 celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en
 un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (154,2 g) de
 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 al 8% (p/v) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) con
 rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para dar
 un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (20,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre
 comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (370,0 g) y se
 65 mezclaron para dar un polvo mixto. Se añadió ácido erisórbico (0,25 g) al polvo mixto obtenido (11,25 g) y se mezcló
 para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una

máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para dar aproximadamente 1200 tabletas lisas que pesaban 230 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (60 mg), lactosa (117,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (6,7 mg), ácido erisórbico (5 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

5

Ejemplo 19

Un polvo mixto de compuesto A (120,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), lactosa (234,8 g, Meggle) y celulosa cristalina (53,8 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se puso en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (154,2 g) de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 al 8% (p/v) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial: TC-5, grado RW) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para producir un polvo tamizado. Se añadieron al polvo tamizado (370,0 g) croscarmelosa sódica (20,0 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (3,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) y se mezclaron para producir un polvo mixto. Se añadió 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (0,25 g) al polvo mixto obtenido (11,25 g) y se mezcló para dar gránulos para transformación en tabletas. Los gránulos obtenidos se transformaron en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y una superficie R de forma circular para obtener aproximadamente 1200 tabletas lisas que pesaban 230 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (60 mg), lactosa (117,8 mg), celulosa cristalina (26,9 mg), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (6,7 mg), 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (5 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

10

15

20

Ejemplo 20

Compuesto A (45,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (220,5 g, Merck) y celulosa cristalina (40,2 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (214,2 g) de hidroxipropilcelulosa al 5% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para obtener un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (14,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (273,8 g) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y una superficie R de forma circular para dar aproximadamente 2000 tabletas lisas que pesaban 111,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (15 mg), manitol (73,5 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,6 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

25

30

35

Ejemplo 21

Se mezclaron compuesto A (75,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (146,3 g, Merck) y celulosa cristalina (33,5 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una solución acuosa (161,5 g) de hidroxipropilcelulosa al 5% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para producir un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (12 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (2,9 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (226,4 g) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 1250 tabletas lisas que pesaban 224,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (58,5 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,6 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

40

45

50

Ejemplo 22

Compuesto A (660,0 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 μm), manitol (3226 g, Merck) y celulosa cristalina (589,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba un líquido (2490 g) obtenido por suspensión de óxido férrico amarillo (4,4 g) en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para producir un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (207,2 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (40,7 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (3896 g) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 20.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían

55

60

65

compuesto A (15 mg), manitol (73,4 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,5 mg), croscarmelosa sódica (5,6 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

Ejemplo 23

- 5 Compuesto A (1320 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 µm), manitol (2563 g, Merck) y celulosa cristalina (589,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba un líquido (2490 g) obtenido por suspensión de óxido férrico amarillo (4,4 g) en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para dar gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado. Se añadieron croscarmelosa sódica (207,2 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (40,7 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (3896 g) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para obtener aproximadamente 20.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (58,4 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,5 mg), croscarmelosa sódica (5,6 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.
- 15
- 20 Adicionalmente, la tableta lisa obtenida tenía una dureza de 70N.

Ejemplo 24

- 25 Compuesto A (1320 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 (m)), manitol (2563 g, Merck) y celulosa cristalina (589,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba un líquido (2495 g) obtenido por suspensión de óxido férrico amarillo (4,4 g) en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado.
- 30 Se añadieron croscarmelosa sódica (207,2 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (40,7 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (3896 g) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 10.000 tabletas lisas que pesaban 224,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (60 mg), manitol (116,8 mg), celulosa cristalina (26,8 mg), óxido férrico amarillo (0,2 mg), hidroxipropilcelulosa (7,0 mg), croscarmelosa sódica (11,2 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.
- 35

Ejemplo 25

- 40 Compuesto A (1320 g, tamaño medio de partícula: 20 a 50 (m), manitol (2563 g, Merck) y celulosa cristalina (589,6 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba un líquido (2495 g) obtenido por suspensión de óxido férrico amarillo (4,4 g) en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado A. Por otra parte, se mezclaron manitol (3306 g, Merck) y celulosa cristalina (501,2 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus PH101), se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y se granularon mientras se pulverizaba un líquido (2117 g) obtenido por suspensión de óxido férrico amarillo (4,4 g) en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 6% (p/v) (Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado P.
- 45
- 50

- El polvo tamizado A (731,8 g) y el polvo tamizado P (2196 g) se mezclaron uniformemente; se añadieron al polvo tamizado croscarmelosa sódica (155,7 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (30,6 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 10.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían el compuesto A (7,5 mg), manitol (80,9 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,6 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.
- 55
- 60

Ejemplo 26

- 65 El polvo tamizado A (164 g) del Ejemplo 25 y el polvo tamizado P (1464 g) se mezclaron uniformemente, se añadieron croscarmelosa sódica (155,7 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (30,6 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado y se mezclaron para obtener un polvo

mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 10.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían un compuesto A (15,0 mg), manitol (73,4 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,6 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

Ejemplo 27

Se mezclaron compuesto A (18000 g), manitol (34980 g, Roquette) y celulosa cristalina (8040 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una mixtura de una solución de hidroxipropilcelulosa (2040 g, Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) en agua purificada (24 l) y una suspensión de óxido férrico amarillo (60 g) en agua purificada (7,86 l) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado A.

Por otra parte, se mezclaron manitol (52980 g) y celulosa cristalina (8040 g Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una mixtura de una solución de hidroxipropilcelulosa (4080 g, Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) en agua purificada (54,4 l) y una suspensión de óxido férrico amarillo (120 g) en agua purificada (9,32 l) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para obtener un polvo tamizado P.

El polvo tamizado A (14990 g) y el polvo tamizado P (44970 g) se mezclaron uniformemente, se añadieron croscarmelosa sódica (3249 g, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (627 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 550.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (7,5 mg), manitol (80,8 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,7 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

Ejemplo 28

El polvo tamizado A (29980 g) obtenido en el Ejemplo 27 y el polvo tamizado P (29980 g) se mezclaron uniformemente, se añadieron croscarmelosa sódica (3249 g, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (627 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 550.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (15,0 mg), manitol (73,3 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,7 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

Ejemplo 29

Se mezclaron compuesto A (18000 g) manitol (34980 g, Roquette) y celulosa cristalina (8040 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una mixtura de una solución de hidroxipropilcelulosa (2040 g, Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) en agua purificada (24 l) y una suspensión de óxido férrico amarillo (60 g) en agua purificada (7,86 l) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para obtener un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (55760 g), croscarmelosa sódica (3021 g, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (583 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) se añadieron al polvo tamizado y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 510.000 tabletas lisas que pesaban 112,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (58,3 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), croscarmelosa sódica (5,7 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta

Ejemplo 30

Se mezclaron compuesto A (18000 g), manitol (34980 g, Roquette) y celulosa cristalina (8040 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una mixtura de una solución de hidroxipropilcelulosa (4080 g, Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) en agua purificada (54 l) y una suspensión de óxido férrico amarillo (120 g) en agua purificada (9,72 l) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se molieron en un molino de energía equipado con un tamiz con perforaciones de 1,5 mm de diámetro para obtener un polvo tamizado. Esta

operación se repitió dos veces. El polvo tamizado obtenido (111500 g), croscarmelosa sódica (6042 g, nombre comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio (1166 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) se añadieron al polvo tamizado (3896 g) y se mezclaron y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 8,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 510.000 tabletas lisas que pesaban 424,0 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (60 mg), manitol (116,6 mg), celulosa cristalina (26,8 mg), óxido férrico amarillo (0,2 mg), hidroxipropilcelulosa (6,8 mg), croscarmelosa sódica (11,4 mg) y estearato de magnesio (2,2 mg) por tableta.

10 **Ejemplo 31**

El polvo tamizado obtenido (2,104 g) obtenido en el Ejemplo 29 y estearato de magnesio (0,022 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 20 tabletas lisas que pesaban 106,3 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (58,3 mg), celulosa cristalina (13,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta

Adicionalmente, la tableta lisa obtenida tenía una dureza de 52N, y se confirmó la dureza suficiente de la tableta lisa.

20 **Ejemplo Comparativo 1**

Compuesto A (94,9 g), manitol (184,5 g) y celulosa cristalina (9,5 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una suspensión de óxido férrico amarillo (0,3 g) en un líquido obtenido por disolución de hidroxipropilcelulosa (10,8 g, Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) en agua purificada (204,4 ml) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para obtener un polvo tamizado. Se añadieron estearato de magnesio (0,018 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (1,896 g) y se mezclaron para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 20 tabletas lisas que pesaban 95,7 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (58,3 mg), celulosa cristalina (3 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg) y estearato de magnesio (0,9 mg) por tableta.

Adicionalmente, la tableta lisa obtenida tenía una dureza de 57N.

35 **Ejemplo Comparativo 2**

Compuesto A (85,5 g), manitol (102,3 g) y celulosa cristalina (102,3 g, Asahi Kasei Chemical Corporation, nombre comercial: Ceolus, grado PH101) se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluidizado, y la mixtura se granuló mientras se pulverizaba una suspensión de óxido férrico amarillo (0,3 g) en un líquido obtenido por disolución de hidroxipropilcelulosa (9,7 g, Nippon Soda Co., Ltd., HPC, grado L) en agua purificada (184 ml) con rebose y se secó para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se pasaron a través de un tamiz de malla 16 para obtener un polvo tamizado. Se añadió estearato de magnesio (0,03 g, Taiheiyo Kagaku Co., Ltd.) al polvo tamizado (2,106 g) y se mezcló para obtener un polvo mixto. El polvo mixto obtenido se transformó en tabletas en una máquina de producción de tabletas utilizando un troquel que tenía un diámetro de 6,5 mm y un plano liso en los ángulos de esquina para dar aproximadamente 20 tabletas lisas que pesaban 106,8 mg por tableta. Las tabletas lisas obtenidas contenían compuesto A (30 mg), manitol (35,9 mg), celulosa cristalina (35,9 mg), hidroxipropilcelulosa (3,4 mg), óxido férrico amarillo (0,1 mg) y estearato de magnesio (1,1 mg) por tableta.

Adicionalmente, la tableta lisa obtenida tenía una dureza de 60N.

50 **Ejemplo Experimental 1**

Las tabletas obtenidas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se sometieron al test de desintegración descrito en la edición 14ª revisada de la Farmacopea Japonesa, y se midió el tiempo de desintegración. Como solución de test, se utilizó agua y no se utilizó una placa auxiliar. Los resultados se muestran en la Tabla 1. El tiempo de desintegración en la tabla es un valor medio de 6 tabletas.

60 Tabla 1

Muestra	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo 31
Tiempo de desintegración (min)	No inferior a 30	3,0

Como se muestra en la Tabla 1, el tiempo de desintegración de la tableta del Ejemplo Comparativo 1 que tenía una ratio en peso de sacárido/celulosa de 19,4 y un contenido de celulosas de 3,1% en peso no era inferior a 30 min,

mientras que el de la tableta del Ejemplo 31 que tenía una ratio en peso de sacárido/celulosa de 4,35 y un contenido de celulosas de 12,6% en peso era 3,0 min. Es decir, la preparación sólida de la presente invención se desintegraba en un tiempo breve, demostrando la excelente propiedad de desintegración poseída por ella.

5 Ejemplo Experimental 2

Las tabletas obtenidas en el Ejemplo 23 se conservaron durante un periodo dado y el tiempo de desintegración se midió de igual manera que en el Ejemplo Experimental 1.

10 Como resultado, el tiempo de desintegración (valor medio de 5 tabletas cada uno) de "inicial (antes de la conservación)", "después de la conservación en botella de vidrio herméticamente cerrada con desecante a 40°C durante 6 meses" y "después de la conservación con el sellado abierto en el ambiente de humedad relativa (RH) de 75% a 40°C durante 6 meses" era 5,6 min, 4,8 min y 4,6 min, respectivamente.

15 Es decir, la preparación sólida de la presente invención exhibía un tiempo de desintegración equivalente antes de la conservación y después de la conservación a largo plazo, demostrando así la excelente estabilidad de conservación.

Ejemplo Experimental 3

20 Las tabletas obtenidas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se conservaron en una condición de sellado abierto en un ambiente de 40°C/75% RH durante 3 días y se evaluaron los cambios en el aspecto después de la conservación. Los cambios en el aspecto se evaluaron por medida del espesor de las tabletas con un calibre de espesores y comparación del espesor con el de las tabletas antes de la conservación. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El espesor en la tabla es una media de 5 tabletas.

25

Tabla 2

Muestra	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 31
Espesor de la tableta (inicial, mm)	2,78	2,74
Espesor de (después de la conservación a 40°C/75% RH, mm)	2,86	2,76

30 Como se muestra en la Tabla 2, el espesor de la tableta del Ejemplo Comparativo 2 que tenía una ratio en peso de sacárido/celulosa de 1 y un contenido de celulosa de 33,6% en peso aumentaba en 0,08 mm, pero el de la tableta del Ejemplo 31 que tenía una ratio en peso de sacárido/celulosa de 4,35 y un contenido de celulosas de 12,6% en peso exhibía un aumento de 0,02 mm. Adicionalmente, la tableta del Ejemplo Comparativo 2 y la tableta del Ejemplo 31 tenían dureza y espesor similares.

35 Es decir, la preparación sólida de la presente invención exhibía una estabilidad de conservación excelente (supresión del hinchamiento de la preparación debido a absorción de humedad) en comparación con la preparación de control que tenía dureza y espesor equivalentes.

Aplicabilidad Industrial

40

En la preparación sólida de la presente invención se suprimen la coagulación, fusión, adhesión de la masa fundida y análogos de una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, que se observan generalmente durante la producción y conservación. Por tanto, la preparación sólida de la presente invención es excelente en la propiedad de desintegración y la propiedad de liberación de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, después de administración oral.

45

Además, la preparación sólida de la presente invención es excelente en la estabilidad durante la producción y conservación incluso cuando una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo está contenida en gran cantidad, y excelente también en la propiedad de desintegración y la propiedad de liberación de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, después de administración oral.

50

Dado que el método de producción de la presente invención puede realizarse en condiciones de temperatura no superiores al punto de fusión de la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo, la sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo no requiere fusión por calentamiento. Por tanto, el método de producción de la presente invención no desintegra una sustancia escasamente soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo y es extremadamente útil como método de producción conveniente de una preparación sólida.

55

REIVINDICACIONES

1.Una preparación sólida que tiene las características 1) a 3) siguientes:

5 1) que contiene 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona o una sal de la misma, un sacárido, y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida,

 2) una ratio en peso sacárido/celulosa que excede de 2,

10 3) un contenido de celulosa no inferior a 5% en peso.

2.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde la 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona o sal de la misma tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 100 µm.

15 3.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el sacárido es un azúcar-alcohol.

4.La preparación sólida de la reivindicación 3, en donde el azúcar-alcohol es manitol.

20 5.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde la celulosa es una celulosa cristalina.

6.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el contenido de la 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona o sal de la misma es 5 a 60% en peso.

25 7.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el contenido del sacárido es 30 a 75% en peso.

8.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde el contenido de la celulosa es 5 a 15% en peso.

9.La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde la ratio en peso de sacárido/celulosa es 3 a 9.

30 10.La preparación sólida de la reivindicación 1, que es una tableta.

11.La preparación sólida de la reivindicación 1, que tiene un tiempo de desintegración en agua a 37°C no superior a 30 minutos.

35 12.Un método de producción de la preparación sólida de la reivindicación 1, que comprende granular una mezcla de 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona o sal de la misma, un sacárido y una celulosa seleccionada de una celulosa cristalina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

40 13.El método de la reivindicación 12, en donde la granulación se realiza utilizando un granulador de lecho fluidizado.