

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 568**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2014 PCT/JP2014/050591**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14112530**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2014 E 14740552 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2946780**

54 Título: **Comprimido que contiene 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida**

30 Prioridad:

15.01.2013 JP 2013004995

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:

**FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP**

72 Inventor/es:

YAMASAKI YASUOMI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 622 568 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

Comprimido que contiene 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un comprimido que contiene (1) 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma, y (2) dióxido de silicio.

10 Antecedentes en la técnica

Dado que la 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida (también denominada en lo sucesivo Compuesto A) o una sal de la misma, o un hidrato de la misma tienen una potente acción carcinoestática, es un compuesto médicamente útil como agente anticancerígeno (Documento de Patente 1). En particular, es un agente anticancerígeno que exhibe una potente eficacia frente a carcinomas sólidos, frente a los cuales la quimioterapia se ha considerado convencionalmente difícil, y también es un agente anticancerígeno altamente seguro que muestra menos reacciones secundarias, y de ese modo es un compuesto del cual se esperan aplicaciones clínicas en una amplia diversidad de formas de dosificación tales como agente oral, inyección, pomada, y supositorio. Los comprimidos que contienen el Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo se administran por vía oral en uno o varios comprimidos a la vez.

Se ha informado que el tamaño de los comprimidos circulares fácilmente administrables es de 7 a 8 mm de diámetro, y el tamaño de los comprimidos elípticos fácilmente administrables es de 9 mm en el eje mayor (Documento de no Patente 1).

En general, los comprimidos que se pueden manipular fácilmente y son adecuados para administración deberían tener una dureza apropiada. Con el fin de producir comprimidos que tengan la dureza requerida mediante el método de formación de comprimidos directo, el contenido de aditivos en los comprimidos debería ser un 60 % o más, preferentemente un 70 % o más, de la masa de los comprimidos (Documento de no Patente 2).

Se conoce un método para aumentar el contenido de base de los comprimidos utilizando un aglutinante y el método de granulación por vía húmeda (Documento de no Patente 3). Además, la dureza de los comprimidos también se puede aumentar usando gránulos para preparar comprimidos granulados mediante un método de granulación por vía húmeda o en seco que aumenta el poder aglutinante de los gránulos en el momento de la preparación de comprimidos.

Hasta la fecha no se conoce ningún comprimido que tenga un alto contenido de Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, un tamaño fácilmente administrable, y propiedades superiores de disolución.

40 Referencias a la técnica anterior

Documento de Patente

Documento de Patente 1: Publicación No Examinada de Patente Japonesa (Kokai) n.º 53-32124

45 Documentos de no Patente

Documento de no Patente 1: Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. (Iryo Yakugaku), vol. 32, pág. 842-848, 2006

Documento de no Patente 2: J. Pharm. Pharmaceut. Sci., vol. 8, pág. 76-93, 2005

50 Documento de no Patente 3: Strategy and new technology for preparation of pharmaceutical formulations (Iyakuin Seizaika Horyaku to Shin-gijutsu), capítulo 2, pág. 47, 2007, CMC Publishing

Sumario de la invención**55 Objetivo a conseguir por la invención**

Con el fin de producir comprimidos que tengan una dureza requerida mediante el método de formación de comprimidos directo, se requiere que el contenido de aditivos sea mayor que un cierto nivel, y un mayor contenido de ingrediente activo da como resultado un tamaño mayor de los comprimidos. Sin embargo, los comprimidos que tienen un tamaño de 9 mm mayor son difíciles de administrar, por supuesto, a niños y pacientes que padecen dificultades para tragar, e incluso a pacientes adultos habituales, debido a que tales comprimidos grandes producen sensaciones de resistencia y presión, y de ese modo empeoran el cumplimiento de la medicación. El método de aumentar el poder aglutinador de las partículas en el momento de la preparación del comprimido para aumentar la dureza de los comprimidos proporciona la dureza requerida, pero aumentar el poder aglutinador de las partículas empeora las propiedades de disolución.

Para mejorar el cumplimiento de la medicación, se desean comprimidos que reduzcan el número de comprimidos que se administren, y se administren con mayor facilidad. Es decir, se desea desarrollar un comprimido que tenga un alto contenido de Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, y un tamaño fácilmente administrable.

5 Medios para conseguir el objetivo

En circunstancias tales como las mencionadas anteriormente, el inventor de la presente invención llevó a cabo diversas investigaciones. Como resultado, el inventor de la presente invención descubrió que un comprimido que contiene (1) 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma, y (2) dióxido de silicio, pudo conseguir el objetivo mencionado anteriormente, y logró la presente invención.

La presente invención proporciona lo siguiente.

- [1] Un comprimido que contiene (1) 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma, y (2) dióxido de silicio.
- [2] El comprimido de acuerdo con [1], que contiene además un aditivo.
- [3] El comprimido de acuerdo con [2], en el que el aditivo consiste en un aditivo que contiene un agente disgregante.
- [4] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en el que el dióxido de silicio consiste en uno o más seleccionados entre gel de sílice, anhídrido silícico, dióxido de silicio coloidal, ácido silícico anhidro ligero, y dióxido de silicio hidratado.
- [5] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en el que el dióxido de silicio consiste en uno o más seleccionados entre ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado.
- [6] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el contenido de dióxido de silicio es de un 0,1 a un 20 % de la masa del comprimido.
- [7] El comprimido de acuerdo con [3], en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre un derivado de celulosa, un derivado de almidón, y un derivado de polivinilpirrolidona.
- [8] El comprimido de acuerdo con [3], en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre carmelosa de calcio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, almidón parcialmente pregelatinizado, y crospovidona.
- [9] El comprimido de acuerdo con [3], en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, y almidón parcialmente pregelatinizado.
- [10] El comprimido de acuerdo con [3], en el que el agente disgregante es carmelosa de calcio.
- [11] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10], en el que el contenido de 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal del mismo, o un hidrato del mismo es de un 0,3 a un 95 % de la masa del comprimido.
- [12] Un método para producir el comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], en el que el comprimido se prepara usando polvo granulado producido mediante un método de granulación por vía húmeda.
- [13] El método de producción de acuerdo con [12], en el que el método de granulación por vía húmeda es el método de granulación en lecho fluido.
- [14] Un comprimido obtenido por formación de comprimidos de partículas granuladas que contienen (1) 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma, y (2) dióxido de silicio.
- [15] El comprimido de acuerdo con [14], que se obtiene por formación de comprimidos de polvo granulado que contiene además un aditivo.
- [16] El comprimido de acuerdo con [14], en el que el aditivo es un aditivo que contiene un agente disgregante.
- [17] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [14] a [16], en el que dióxido de silicio consiste en uno o más seleccionados entre gel de sílice, anhídrido silícico, dióxido de silicio coloidal, ácido silícico anhidro ligero, y dióxido de silicio hidratado.
- [18] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [14] a [16], en el que el dióxido de silicio consiste en uno o más seleccionados entre ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado.
- [19] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [14] a [18], en el que el contenido de dióxido de silicio es de un 0,1 a un 20 % de la masa del comprimido.
- [20] El comprimido de acuerdo con [16], en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre un derivado de celulosa, un derivado de almidón, y un derivado de polivinilpirrolidona.
- [21] El comprimido de acuerdo con [16], en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre carmelosa de calcio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, almidón parcialmente pregelatinizado, y crospovidona.
- [22] El comprimido de acuerdo con [16], en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, y almidón parcialmente pregelatinizado.
- [23] El comprimido de acuerdo con [16], en el que el agente disgregante es carmelosa de calcio.
- [24] El comprimido de acuerdo con uno cualquiera de [14] a [23], en el que el contenido de 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma es de un 0,3 a un 95 % de la masa del comprimido.

Efecto de la invención

El comprimido de la presente invención tiene un alto contenido de Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, y un tamaño fácilmente administrable como comprimido, y muestra unas propiedades superiores de solución.

Modos para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se explica con detalle la presente invención.

El símbolo "%" usado para la presente invención significa porcentaje en masa, a menos que se indique especialmente. Los intervalos de valores numéricos mostrados con "a" en la presente invención significan intervalos que incluyen los valores numéricos indicados antes y después de "a" como los valores mínimo y máximo, respectivamente. En la presente invención, cuando dos o más tipos de sustancias que corresponden a un componente de una composición están presentes en la composición, la cantidad del componente significa la cantidad total de los dos o más tipos de las sustancias presentes en la composición, a menos que se indique especialmente.

Cuando se usa la expresión "Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo" en la presente invención con respecto al Compuesto A (también con respecto a la indicación de "5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida"), se pretende indicar cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en el Compuesto A, una sal del Compuesto A, un hidrato del Compuesto A, y un hidrato de una sal del Compuesto A, a menos que se indique especialmente, y la expresión "que contiene Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo" significa que contiene al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en el Compuesto A, una sal del Compuesto A, un hidrato del Compuesto A, y un hidrato de una sal del Compuesto A, a menos que se indique especialmente.

El Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo usado para la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el método que se describe en el Ejemplo de Preparación 1 mencionado posteriormente.

El contenido de Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo puede ser de un 0,3 a un 95 %, preferentemente de un 20 a un 90 %, más preferentemente de un 40 a un 85 %, de la masa del comprimido.

El dióxido de silicio usado en la presente invención se puede mezclar en las partículas granuladas, o fuera de las partículas granuladas.

El contenido de dióxido de silicio puede ser de un 0,1 a un 20 %, preferentemente de un 0,5 a un 15 %, más preferentemente de un 1 a un 5 %, de la masa del comprimido.

El contenido de dióxido de silicio es preferentemente de un 0,3 a un 3 % de la masa del comprimido.

La expresión "masa de comprimido" usada en la presente invención para un comprimido revestido con película significa la masa del comprimido antes del revestimiento, a menos que se indique especialmente.

El dióxido de silicio no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, gel de sílice, anhídrido silícico, dióxido de silicio coloidal, ácido silícico anhídrido ligero, y dióxido de silicio hidratado. Son preferentes el ácido silícico anhídrido ligero y el dióxido de silicio hidratado.

El aditivo no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, agente disgregante, aglutinante, lubricante, excipiente, corrector, colorante, agente aromatizante, ácido, tensioactivo, y plastificante. Son preferentes el agente disgregante, aglutinante, lubricante y excipiente. Se pueden usar en combinación uno o más de estos aditivos, a menos que se indique especialmente, y las cantidades de los mismos que se mezclan no se limitan de forma particular, y se pueden determinar de forma apropiada dependiendo de cada fin de un modo tal que se exhiba lo suficiente el efecto del mismo.

El agente disgregante no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa tales como carmelosa de calcio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, y carmelosa sódica; derivados de almidón tales como carboximetil almidón sódico y almidón parcialmente pregelatinizado; y derivados de polivinilpirrolidona tales como crospovidona. Son preferentes carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, almidón parcialmente pregelatinizado y carmelosa, y es más preferente carmelosa de calcio.

El agente disgregante se puede mezclar en las partículas granuladas, o fuera de las partículas granuladas.

El contenido del agente disgregante puede ser de un 1 a un 20 %, preferentemente de un 3 a un 15 %, más preferentemente de un 5 a un 10 %, de la masa del comprimido.

El aglutinante no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, hipromelosa, carmelosa sódica, metilcelulosa, goma arábiga, y dextrina. Son preferentes hidroxipropilcelulosa y alcohol polivinílico.

- 5 El contenido de aglutinante puede ser de un 1 a un 20 %, preferentemente de un 2,5 un 10 %, de la masa del comprimido.

El lubricante no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, talco, y ésteres de ácidos grasos de sacarosa. Son preferentes estearato de magnesio y estearil fumarato sódico, y es más preferente estearato de magnesio.

- 10

El contenido de lubricante puede ser de un 0,1 a un 5 %, preferentemente de un 0,2 a un 5 %, más preferentemente de un 0,5 a un 3 %, de la masa del comprimido.

- 15 El excipiente no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, alcoholes de azúcares tales como eritritol, manitol, xilitol y sorbitol; sacáridos tales como sacarosa, azúcar en polvo, lactosa, y glucosa; ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, δ -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutil éter- β -ciclodextrina sódica; celulosas tales como celulosa cristalina y celulosa microcristalina; y almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón parcialmente pregelatinizado. Son preferentes manitol, lactosa, almidón de maíz, y almidón parcialmente pregelatinizado, y son más preferentes lactosa y almidón de maíz.

- 20

El corrector no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, aspartamo, sacarina, estevia, taumatina, y acesulfamo potásico.

- 25 El colorante no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, dióxido de titanio, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, Rojo Alimentario n.º 102, Amarillo Alimentario n.º 4, y Amarillo Alimentario n.º 5.

El agente aromatizante no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, aceites volátiles tales como aceite de naranja, aceite de limón, aceite de menta, y aceite de piña; esencias tales como esencia de naranja y esencia de menta; aromas tales como aroma de cerveza, aroma de haba de vainilla y aroma de frutas; perfumes en polvo tales como Micron de Manzana, Micron del Plátano, Micron de Melocotón, Micron de Fresa, y Micron de Naranja; vanilina; y etil vanilina.

- 30

- 35 El ácido no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, ácidos hidroxicarboxílicos, y son preferentes ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido málico.

El tensioactivo no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, lauril sulfato sódico, sulfosuccinato de dioctilo sódico, polisorbatos, y polioxietileno aceite de ricino hidrogenado.

- 40

El plastificante no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, citrato de trietilo, Macrogol, triacetina, y propilenglicol.

- 45 La superficie del comprimido de la presente invención puede estar revestida con película con un agente de revestimiento, si fuera necesario.

El agente de revestimiento no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, hipromelosa, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, éster de ácido ftálico de hipromelosa, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, alcohol polivinílico, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímero de alcohol polivinílico/ácido acrílico/metacrilato de metilo, y copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol. Son preferentes hipromelosa y alcohol polivinílico, y es más preferente hipromelosa.

- 50

Algunos ejemplos de la sal del Compuesto A con respecto a la presente invención incluyen sales conocidas habitualmente en un grupo básico o un grupo ácido.

- 55

Algunos ejemplos de sales de un grupo básico incluyen, por ejemplo, sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tricloroacético, y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico, y ácido naftaleno sulfónico.

- 60

Algunos ejemplos de sales de un grupo ácido incluyen, por ejemplo, sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, dibutilamina, trometamol, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -

- 65

fenetilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina.

Entre las sales mencionadas anteriormente, las sales preferentes del Compuesto A son sales farmacológicamente aceptables.

5 Algunos ejemplos del hidrato del Compuesto A o una sal del mismo con respecto a la presente invención incluyen un hidrato del Compuesto A producido mediante el método que se describe en el documento de Publicación No Examinada de Patente Japonesa (Kokai) n.º 58-24569, un hidrato del Compuesto A producido mediante el método que se describe en el documento de Publicación de Patente Internacional WO2009/035168, un hidrato del
10 Compuesto A producido mediante el método que se describe en el Ejemplo de Preparación 1 mencionado posteriormente, etc., y es preferente el hidrato del Compuesto A producido mediante el método que se describe en el Ejemplo de Preparación 1.

15 Cuando se administra el comprimido de la presente invención, el método de administración, la dosis, y la frecuencia de administración se pueden seleccionar de forma apropiada de acuerdo con la edad, peso, y síntomas de los pacientes. Se puede administrar habitualmente en una cantidad tal que se pueda exhibir eficacia, y tal cantidad se puede administrar una vez al día o varias veces al día en forma de porciones divididas. Se puede administrar habitualmente a un adulto en una cantidad de 10 a 5000 mg, preferentemente de 200 a 2500 mg, al día en términos de la cantidad del Compuesto A, una vez al día o varias veces al día en forma de porciones divididas.

20 Algunos ejemplos del método para producir el comprimido de la presente invención incluyen un método de producción de polvo granulado mediante un método de granulación en seco o por vía húmeda, añadiendo uno o más de un excipiente, un agente disgregante, un lubricante, etc. según se requiera para preparar polvo mixto para la preparación de comprimidos, y preparando los comprimidos con el polvo para la preparación de comprimidos.

25 En cuanto al método para producir el polvo granulado, es preferente un método de granulación por vía húmeda.

El método de granulación por vía húmeda no se limita de forma particular, y algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, un método de granulación en lecho fluido, un método de granulación por laminado centrífugo, un método de granulación por agitación, un método de granulación por agitación a alta velocidad, un método de granulación por laminado, un método de granulación por pulverización por vía húmeda, y un método de granulación por extrusión. Son preferentes en método de granulación en lecho fluido, el método de granulación por laminado centrífugo, el método de granulación por agitación, el método de granulación por agitación a alta velocidad, el método de granulación por laminado, y el método de granulación por pulverización por vía húmeda, y es particularmente
35 preferente el método de granulación en lecho fluido.

Algunos ejemplos del método para añadir el aglutinante en el momento de la granulación incluyen (1) un método de pulverización de un aglutinante disuelto en agua sobre el polvo mixto que contiene el Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, (2) un método de adición de un aglutinante al polvo mixto que contiene el Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, y pulverización de agua sobre la mezcla, etc.

Algunos ejemplos del método para añadir dióxido de silicio incluyen (1) un método de adición de dióxido de silicio en forma de polvo al polvo mixto que contiene el Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, (2) un método de adición de dióxido de silicio en forma de polvo al producto de granulación que contiene el Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, (3) un método de dispersión de dióxido de silicio y un aglutinante en agua, y pulverización de la dispersión sobre el polvo mixto que contiene el Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, etc., y es preferente el método de (3).

El comprimido de la presente invención es preferentemente un comprimido circular. El comprimido circular puede tener tamaños de un diámetro de 5 a 9 mm y un grosor de 2 a 5 mm, preferentemente un diámetro de 7 a 9 mm y un grosor de 3 a 5 mm.

El comprimido de la presente invención muestra preferentemente una relación de disolución del Compuesto A de un 80 % o mayor, más preferentemente un 85 % o mayor, después de agitar durante 15 minutos con un número de revoluciones de 50 rpm en una solución de ensayo que consiste en la segunda solución de ensayo de disolución de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, según se determina mediante el método de ensayo de disolución que se describe en la 16ª Farmacopea Japonesa (método de palas).

60 Cuando el comprimido de la presente invención es un comprimido circular que tiene un diámetro de 8,5 mm, la dureza del mismo es preferentemente de 30 a 150 N, más preferentemente de 50 a 130 N.

En lo sucesivo en el presente documento, se explicará la utilidad del comprimido de la presente invención por referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

65 Para la medición de la dureza de los comprimidos, se usó un medidor de dureza de comprimidos 8M (Dr. Schleuniger Pharmatron), o un comprobador portátil PC30 (Okada Seiko).

El ensayo de disolución se llevó a cabo de acuerdo con el ensayo de disolución del método de pala de la Farmacopea Japonesa. El número de revoluciones de la pala fue 50 rpm. Se puso una muestra en 900 ml de la segunda solución de ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa, la solución de ensayo se agitó durante 15 minutos y se recogió, y se obtuvo la relación de disolución del Compuesto A (%) mediante el método de extinción.

5

Ejemplo de Ensayo 1

Se usaron como muestras los comprimidos de los Ejemplos 1 a 3 y del Ejemplo Comparativo 1.

10 Los resultados de la medición de la dureza del comprimido y del ensayo de disolución se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo Comparativo 1
Hidrato del Compuesto A (mg)	242,1	200,0	200,0	200,0
Hidrato de lactosa (mg)	-	10,0	7,5	12,5
Almidón de maíz (mg)	-	13,0	10,5	15,5
Carmelosa de calcio (mg)	26,9	10,0	10,0	10,0
Alcohol polivinílico (mg)	-	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulosa (mg)	11,8	-	-	-
Ácido silícico anhidro ligero (mg)	5,9	5,0	5,0	-
Ácido cítrico anhidro (mg)	11,8	-	5,0	-
Estearato de magnesio (mg)	1,5	2,0	2,0	2,0
Total (mg)	300,0	250,0	250,0	250,0
Relación de disolución del Compuesto A (%)	100,6	103,9	106,0	79,1
Dureza (N)	66	73	75	78

15 Los comprimidos que contenían ácido silícico anhidro ligero (Ejemplos 1 a 3) mostraron unas propiedades de disolución notablemente superiores en comparación con el comprimido producido mediante la técnica convencional (documento de Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) n.º 1-37376, Ejemplo Comparativo 1). Además, los comprimidos de los Ejemplos 1 a 3 tuvieron una dureza suficiente.

Ejemplo de Ensayo 2

20

Se usaron como muestras los comprimidos de los Ejemplos 4 a 6 y del Ejemplo Comparativo 2.

La medición de la dureza del comprimido y el ensayo de disolución se llevaron a cabo de la misma forma que en el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

25

[Tabla 2]

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo Comparativo 2
Hidrato del Compuesto A (mg)	221,3	221,5	221,3	221,3
Hidrato de lactosa (mg)	8,8	14,1	15,9	16,6
Carmelosa de calcio (mg)	13,0	13,0	13,0	13,0
Hidroxipropilcelulosa (mg)	7,8	7,8	7,8	7,8
Ácido silícico anhidro ligero (mg)	7,8	2,3	0,8	-
Estearato de magnesio (mg)	1,3	1,3	1,3	1,3
Total (mg)	260,0	260,0	260,0	260,0
Contenido de ácido silícico anhidro ligero (%)	3	0,9	0,3	0
Relación de disolución del Compuesto A (%)	98,9	88,8	81,3	74,5
Dureza (N)	104	107	121	97

Los comprimidos que contenían de un 3 a un 0,3 % de ácido silícico anhidro ligero (Ejemplos 4 a 6) mostraron propiedades de disolución superiores en comparación con el comprimido que no contenía ácido silícico anhidro ligero (Ejemplo comparativo 2). En particular, el comprimido que contenía un 3 % de ácido silícico anhidro ligero (Ejemplo 4) mostró propiedades de disolución extremadamente superiores. Además, los comprimidos de los Ejemplos 4 a 6 tuvieron suficiente dureza.

Ejemplo de Ensayo 3

Se usaron como muestras un comprimido que contenía ácido silícico anhidro ligero añadido después de granulación (Ejemplo 7) y un comprimido que contenía ácido silícico anhidro ligero añadido antes de granulación (Ejemplo 8).

La medición de la dureza del comprimido y el ensayo de disolución se llevaron a cabo de la misma forma que en el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Hidrato del Compuesto A (mg)	221,3	221,3
Hidrato de lactosa (mg)	8,8	8,8
Carmelosa de calcio (mg)	13,0	13,0
Hidroxipropilcelulosa (mg)	7,8	7,8
Ácido silícico anhidro ligero (mg)	7,8	7,8
Estearato de magnesio (mg)	1,3	1,3
Total (mg)	260,0	260,0
Relación de disolución del Compuesto A (%)	90,8	86,7
Dureza (N)	52	67

El comprimido que contenía ácido silícico anhidro ligero añadido después de la granulación (Ejemplo 7) y el comprimido que contenía ácido silícico anhidro ligero añadido antes de la granulación (Ejemplo 8) mostraron unas propiedades de disolución superiores. Además, los comprimidos de los Ejemplos 7 y 8 tuvieron suficiente dureza.

Ejemplo de Ensayo 4

Se usaron como muestras los comprimidos sin revestir y los comprimidos revestidos con película de los Ejemplos 9 y 10.

La medición de la dureza del comprimido y el ensayo de disolución se llevaron a cabo de la misma forma que en el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Hidrato del Compuesto A (mg)	221,3	27,7
Hidrato de lactosa (mg)	13,9	31,1
Carmelosa de calcio (mg)	22,4	5,6
Hidroxipropilcelulosa (mg)	8,4	2,1
Ácido silícico anhidro ligero (mg)	8,4	2,1
Estearato de magnesio (mg)	5,6	1,4
Opadry 03A48081 (mg)	12,0	5,0
Cera de carnaúba (mg)	Cantidad traza	Cantidad traza
Total (mg)	292,0	75,0
Relación de disolución del Compuesto A (%)	95,3	89,1
Dureza del comprimido sin revestir (N)	94	39

El comprimido revestido con película contenía 221,3 mg de hidrato de Compuesto A (Ejemplo 9, el comprimido sin

revestir tenía un diámetro de 8,5 mm), y el comprimido revestido con película contenía 27,7 mg de hidrato de Compuesto A (Ejemplo 10, el comprimido sin revestir tenía un diámetro de 5,5 mm) mostraron propiedades de disolución superiores. Además, los comprimidos sin revestir de los Ejemplos 9 y 10 tuvieron suficiente dureza considerando los diámetros de los respectivos comprimidos.

5

Ejemplo de Ensayo 5

Se usó como muestra el comprimido revestido con película del Ejemplo 11.

- 10 La medición de la dureza del comprimido y el ensayo de disolución se llevaron a cabo de la misma forma que en el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

	Ejemplo 11
Hidrato del Compuesto A (mg)	221,3
Hidrato de lactosa (mg)	13,9
Carmelosa de calcio (mg)	22,4
Hidroxipropilcelulosa (mg)	8,4
Dióxido de silicio hidratado (mg)	8,4
Estearato de magnesio (mg)	5,6
Opadry 03A48081 (mg)	12,0
Total (mg)	292,0
Relación de disolución del Compuesto A (%)	92,3
Dureza de comprimido sin revestir (N)	63

- 15 El comprimido revestido con película que contenía dióxido de silicio hidratado (Ejemplo 11) mostró unas propiedades de disolución superiores. Además, el comprimido sin revestir del Ejemplo 11 tenía suficiente dureza.

Ejemplo de Ensayo 6

- 20 Se usaron como muestras los comprimidos sin revestir del Ejemplo 13 y el Ejemplo Comparativo 3.

La medición de la dureza del comprimido y el ensayo de disolución se llevaron a cabo de la misma forma que en el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

25

[Tabla 6]

	Ejemplo 13	Ejemplo Comparativo 3
Hidrato del Compuesto A (mg)	221,3	221,3
Hidrato de lactosa (mg)	22,3	30,7
Hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución (mg)	14,0	14,0
Hidroxipropilcelulosa (mg)	8,4	8,4
Ácido silícico anhidro ligero (mg)	8,4	-
Estearato de magnesio (mg)	5,6	5,6
Total (mg)	280,0	280,0
Contenido de ácido silícico anhidro ligero (%)	3	0
Relación de disolución del Compuesto A (%)	82,3	61,0
Dureza (N)	127	112

El comprimido que contenía un 3 % de ácido silícico anhidro ligero (Ejemplo 13) mostró unas propiedades de disolución superiores en comparación con el comprimido que no contenía ácido silícico anhidro ligero (Ejemplo Comparativo 3).

30

Además, el comprimido del Ejemplo 13 tuvo suficiente dureza.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará por referencia a ejemplos de preparación, ejemplos, y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

Como hidrato del Compuesto A, se usó el 3/4 de hidrato del Compuesto A producido de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo de Preparación 1.

Como agente de revestimiento, se usó Opadry 03A48081 (hipromelosa 2910:dióxido de titanio:talco = 60:20:20, Colorcon Japan), a menos que se indique especialmente.

Los comprimidos los ejemplos y los ejemplos comparativos tenían una forma circular (8,5 mm de DR), a menos que se indique especialmente.

Ejemplo de Preparación 1

(1) En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-aminomalonamida (30 g, Tateyama Kasei) y ácido oxálico (115 mg) a 2-propanol (600 ml), la mezcla se calentó a 82 °C, y a continuación se añadió gota a gota ortoformiato de trietilo (106 ml, pureza del 99,5 %, Nippon Chemicals) a la mezcla durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 84 °C durante 7 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 57 °C, y a continuación se añadieron sucesivamente agua (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (24 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C, y los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con acetona (120 ml) para obtener dihidrato de clorhidrato de 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida en forma de cristales de color amarillo pálido (49 g).

(2) En atmósfera de nitrógeno, se añadió dihidrato de clorhidrato de 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida (20,0 g) a 0,45 mol/l de ácido clorhídrico (240 ml), y se disolvió en el mismo por calentamiento de la mezcla a 50 °C. A esta solución, se añadió gota a gota una solución de formiato sódico (14,3 g) disuelto en agua (40 ml) durante 33 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C, y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla de acetona (20 ml) y agua (40 ml), y a continuación se lavaron con acetona (60 ml) para obtener 3/4 de hidrato de 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida en forma de cristales de color amarillo pálido (12,8 g).

Ejemplo 1

Se mezclaron en un mortero el hidrato del Compuesto A (4,5 g) y carmelosa de calcio (0,5 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries). A este polvo mezclado, se añadieron una suspensión de aglutinante {2,5 g, suspensión acuosa de un 8,7 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), un 8,7 % de ácido cítrico anhidro (Komatsuya Corporation), y un 4,3 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y la mezcla se granuló. El polvo granulado obtenido se secó a 40 °C durante 2 horas, y se hizo pasar a través de un tamiz de 500 µm de malla, se añadió estearato de magnesio (Merck) al polvo en una cantidad que correspondía a un 0,5 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 6 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 300 mg por comprimido.

Ejemplo 2

Se mezclaron en un mortero el hidrato del Compuesto A (6 g), carmelosa de calcio (0,3 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), hidrato de lactosa (0,3 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients), y almidón de maíz (0,39 g, Nihon Shokuhin Kako).

A este polvo mezclado, se añadieron una suspensión de aglutinante {3 g, suspensión acuosa de un 10 % de alcohol polivinílico (Gohsenol EG-05, Japan Synthetic Chemical Industry), y un 5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y la mezcla se granuló. El polvo granulado obtenido se secó a 40 °C durante una noche, y a continuación se hizo pasar a través de un tamiz de 500 µm de malla, se añadió estearato de magnesio (Merck) al polvo en una cantidad que correspondía a un 0,8 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 6 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 250 mg por comprimido.

Ejemplo 3

Se mezclaron en un mortero el hidrato del Compuesto A (6 g), carmelosa de calcio (0,3 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), hidrato de lactosa (0,225 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients), almidón de maíz (0,315 g, Nihon Shokuhin Kako), y ácido cítrico anhidro (0,15 g, Komatsuya Corporation). A este polvo mezclado, se añadieron una suspensión de aglutinante {3 g, suspensión acuosa de un 10 % de alcohol polivinílico (Gohsenol EG-05, Japan Synthetic Chemical Industry), y un 5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y la

mezcla se granuló. El polvo granulado obtenido se secó a 40 °C durante una noche, y a continuación se hizo pasar a través de un tamiz de 500 µm de malla, se añadió estearato de magnesio (Merck) al polvo en una cantidad que correspondía a un 0,8 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 6 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 250 mg por comprimido.

Ejemplo 4

Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (9,957 g), carmelosa de calcio (0,585 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (0,398 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (lecho fluido de cantidad diminuta, Fuji Paudal). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {7,02 g, suspensión acuosa de un 5 % hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y 5 % ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 0,5 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo 5

Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (9,957 g), carmelosa de calcio (0,585 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (0,632 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (lecho fluido de cantidad diminuta, Fuji Paudal). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {7,02 g, suspensión acuosa de un 5 % hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 1,5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 0,5 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo 6

Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (9,957 g), carmelosa de calcio (0,585 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (0,714 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (lecho fluido de cantidad diminuta, Fuji Paudal). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {7,02 g, suspensión acuosa de un 5 % hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 0,5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 0,5 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo 7

Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (9,957 g), carmelosa de calcio (0,585 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (0,398 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (lecho fluido de cantidad diminuta, Fuji Paudal). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una solución de aglutinante {7,02 g, solución acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadieron ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil) y estearato de magnesio (Merck) en cantidades que correspondían a un 3 % y un 0,5 % basadas en el peso de comprimido, respectivamente, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 6 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo 8

Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (9,957 g), carmelosa de calcio (0,585 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), hidrato de lactosa (0,398 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients), y ácido silícico anhidro ligero (0,351 g, Aerosil 200, Nippon Aerosil) usando una secadora de granulación en lecho fluido (lecho fluido de cantidad diminuta, Fuji Paudal). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una solución de aglutinante {7,02 g, solución acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 0,5 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de

comprimido de 6 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo 9

5 Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (442,52 g) molido mediante el uso de un molino de púas (ALPINE Microgrinder 630, Powrex), carmelosa de calcio (44,8 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (27,88 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (FD-MP-01, Powrex). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {336 g, suspensión acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 2 % basada en el peso de comprimido sin revestir, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (HT-P18A, Hata Iron Works) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 280 mg por comprimido. Los comprimidos se revistieron con un agente de revestimiento en una cantidad de 12 mg por comprimido sin revestir usando una máquina de revestimiento (DRC-200, Powrex), y a continuación se sometieron a un tratamiento de revestimiento con cera de carnaúba (Cera de Pulimento 105, Nihon Wax) en una cantidad que correspondía a un 0,015 % basada en el peso de comprimido sin revestir para obtener comprimidos revestidos con película.

20 Ejemplo 10

Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (110,64 g) molido mediante el uso de un molino de púas (ALPINE Microgrinder 630, Powrex), carmelosa de calcio (22,4 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (124,56 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (FD-MP-01, Powrex). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {168 g, suspensión acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 2 % basada en el peso de comprimido sin revestir, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (HT-P18A, Hata Iron Works) con una presión de formación de comprimido de 3 kN para obtener comprimidos de una forma circular (5,5 mm de SR) que tenían un peso de 70 mg por comprimido. Los comprimidos se revistieron con un agente de revestimiento en una cantidad de 5 mg por comprimido sin revestir usando una máquina de revestimiento (DRC-200, Powrex), y a continuación se sometieron a un tratamiento de revestimiento con cera de carnaúba (Cera de Pulimento 105, Nihon Wax) en una cantidad que correspondía a un 0,015 % basada en el peso de comprimido sin revestir para obtener comprimidos revestidos con película.

Ejemplo 11

40 Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (221,26 g) molido mediante el uso de un molino de púas (ALPINE Microgrinder 630, Powrex), carmelosa de calcio (22,4 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (13,94 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (FD-MP-01, Powrex). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {168 g, suspensión acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 5 % de dióxido de silicio hidratado (Carplex 80, Freund Corporation)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 2 % basada en el peso de comprimido sin revestir, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (HT-P18A, Hata Iron Works) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos sin revestir que tenían un peso de 280 mg por comprimido. Los comprimidos se revistieron con un agente de revestimiento en una cantidad de 12 mg por comprimido sin revestir usando una máquina de revestimiento (DRC-200, Powrex) para obtener comprimidos revestidos con película.

Ejemplo 12

55 Se mezcló el hidrato del Compuesto A (221,26 g) molido mediante el uso de un molino de púas (ALPINE Microgrinder 630, Powrex) con hidrato de lactosa (13,94 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) y carmelosa de calcio (22,4 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries) usando una secadora de granulación en lecho fluido (FD-MP-01, Powrex). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una suspensión de aglutinante {168 g, suspensión acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 5 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 2 % basada en el peso de comprimido sin revestir, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (HT-P18A, Hata Iron Works) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 280 mg por comprimido. Los comprimidos se revistieron con un agente de revestimiento {Opadry 03A470001 TAN (60,00 % de hipromelosa 2910, 20,00 % de talco, 18,86 % de óxido de titanio, 1,00 % de sesquióxido de hierro amarillo, 0,14 % de óxido de hierro negro, Japan Colorcon)} en una cantidad de 10 mg por comprimido sin revestir usando una máquina de revestimiento (DRC-200, Powrex), y a continuación se

sometieron a un tratamiento de revestimiento con cera de carnaúba (Cera de Pulimento 105, Nihon Wax) en una cantidad que correspondía a un 0,015 % basada en el peso de comprimido obtenido para obtener comprimidos revestidos con película. La composición de los comprimidos revestidos con película se muestra en la Tabla 7.

5

[Tabla 7]

	Ejemplo 12 Cantidad por comprimido (mg)
Hidrato del Compuesto A	221,3
Hidrato de lactosa	13,9
Carmelosa de calcio	22,4
Hidroxipropilcelulosa	8,4
Ácido silícico anhidro ligero	8,4
Estearato de magnesio	5,6
Opadry 03A470001	10,0
Cera de carnaúba	Cantidad traza
Total (mg)	290,0

Ejemplo 13

10 Se mezclaron en un mortero el hidrato del Compuesto A (11,06 g), hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución (0,700 g, L-HPC LH-11, Shin-Etsu Chemical), e hidrato de lactosa (1,117 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients). A este polvo mezclado, se añadió una suspensión de aglutinante {5,444 g, suspensión acuosa de un 7,7 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), y un 7,7 % de ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200, Nippon Aerosil)}, y la mezcla se granuló. El polvo granulado obtenido se secó a 40 °C durante 2 horas, y se hizo pasar a través de un tamiz de 500 µm de malla, se añadió estearato de magnesio (Merck) al polvo en una cantidad que correspondía a un 2,0 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (HT-P18A, Hata Iron Works) con una presión de formación de comprimido de 8 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 280 mg por comprimido.

Ejemplo Comparativo 1

20 Se produjeron comprimidos de acuerdo con el método que se describe en el documento de Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) n.º 1-37376.

25 Específicamente, se mezclaron en un mortero el hidrato del Compuesto A (6 g), carmelosa de calcio (0,3 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), hidrato de lactosa (0,375 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients), y almidón de maíz (0,465 g, Nihon Shokuhin Kako). A este polvo mezclado, se añadió una solución de aglutinante {3 g, solución acuosa de un 10 % de alcohol polivinílico (Gohsenol EG-05, Japan Synthetic Chemical Industry)}, y la mezcla se granuló. El polvo granulado obtenido se secó a 40 °C durante una noche, y a continuación se hizo pasar a través de un tamiz de 500 µm de malla, se añadió estearato de magnesio (Merck) al polvo en una cantidad que correspondía a un 0,8 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 6 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo Comparativo 2

35 Se mezclaron el hidrato del Compuesto A (9,957 g), carmelosa de calcio (0,585 g, ECG-505, Nichirin Chemical Industries), e hidrato de lactosa (0,749 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients) usando una secadora de granulación en lecho fluido (lecho fluido de cantidad diminuta, Fuji Paudal). Sobre este polvo mezclado, se pulverizó una solución de aglutinante {7,02 g, solución acuosa de un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda)}, y el polvo se granuló y se secó. Al polvo granulado obtenido, se añadió estearato de magnesio (Merck) en una cantidad que correspondía a un 0,5 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando un analizador de proceso de formación de comprimidos de tipo moldeado por compresión (TAB FLEX, Okada Seiko) con una presión de formación de comprimido de 10 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 260 mg por comprimido.

Ejemplo Comparativo 3

Se mezclaron en un mortero el hidrato del Compuesto A (11,06 g), hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución

5 (0,700 g, L-HPC LH-11, Shin-Etsu Chemical), e hidrato de lactosa (1,537 g, Pharmatose 200M, DMV-Fonterra Excipients). A este polvo mezclado, se añadieron una suspensión de aglutinante {5,444 g, suspensión acuosa de un 7,7 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda)}, y la mezcla se granuló. El polvo granulado obtenido se secó a 40 °C durante 2 horas, y se hizo pasar a través de un tamiz de 500 µm de malla, se añadió estearato de magnesio (Merck) al polvo en una cantidad que correspondía a un 2,0 % basada en el peso de comprimido, y la mezcla se amasó y se preparó en comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (HT-P18A, Hata Iron Works) con una presión de formación de comprimido de 8 kN para obtener comprimidos que tenían un peso de 280 mg por comprimido.

10 **Aplicabilidad industrial**

El comprimido de la presente invención es útil como comprimido que tiene un alto contenido de Compuesto A o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, y un tamaño de comprimido que permite una fácil administración del comprimido, y que muestra unas propiedades de disolución superiores.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido que contiene (1) 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma, y (2) dióxido de silicio.
2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene además un aditivo.
- 10 3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el aditivo consiste en un aditivo que contiene un agente disgregante.
4. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dióxido de silicio consiste en uno o más seleccionados entre gel de sílice, anhídrido silícico, dióxido de silicio coloidal, ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado.
- 15 5. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dióxido de silicio consiste en uno o más seleccionados entre ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado.
- 20 6. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el contenido de dióxido de silicio es de un 0,1 a un 20 % de la masa del comprimido.
7. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre un derivado de celulosa, un derivado de almidón y un derivado de polivinilpirrolidona.
- 25 8. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre carmelosa de calcio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, carmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, almidón parcialmente pregelatinizado y crospovidona.
- 30 9. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente disgregante consiste en uno o más seleccionados entre carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado.
10. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente disgregante es carmelosa de calcio.
- 35 11. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el contenido de 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxamida o una sal de la misma, o un hidrato de la misma es de un 0,3 a un 95 % de la masa del comprimido.
- 40 12. Un método para producir el comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el comprimido se prepara usando polvo granulado producido mediante un método de granulación por vía húmeda.
13. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el método de granulación por vía húmeda es el método de granulación en lecho fluido.