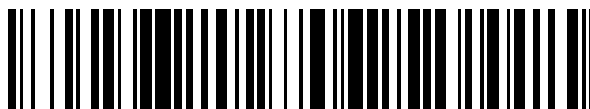


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 854**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2008 PCT/JP2008/051896**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008 WO08093878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2008 E 08710828 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2124901**

54 Título: **Preparación de comprimidos sin causar problemas de fabricación de comprimidos**

30 Prioridad:

01.02.2007 JP 2007023584

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

30.10.2017

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**ONO, AKIHIKO;
MARUNAKA, SHIGEYUKI y
FUKUTA, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 639 854 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 de comprimidos sin causar problemas de fabricación de comprimidos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación sólida (específicamente, a un comprimido) que contiene un ingrediente activo farmacéuticamente con facilidad para producir problemas en la fabricación de comprimidos.

Antecedentes de la invención

Dependiendo de las propiedades del compuesto empleado como ingrediente activo farmacéuticamente, a menudo aparecen problemas en la fabricación de comprimidos en una etapa de fabricación (compresión) durante la producción de los comprimidos.

- 10 Para evitar un problema en la fabricación de los comprimidos, se pueden emplear métodos tales como incrementar la cantidad de estearato de magnesio usado como lubricante, prolongar el tiempo de mezclado, y similares. Cuando se incrementa la cantidad de estearato de magnesio en un comprimido, se puede reducir el problema de la fabricación de comprimidos. Sin embargo, pueden aparecer fácilmente problemas en la calidad, tales como el deterioro de la conformabilidad (por ejemplo, baja dureza del comprimido y similares), retraso en la disolución de los
- 15 ingredientes activos farmacéuticamente, y similares. Además, un tiempo de mezclado prolongado afecta a la productibilidad del comprimido.

- Se han presentado como otros métodos para evitar el problema de la fabricación de comprimidos, un método que incluye comprimir un ingrediente activo farmacéuticamente con facilidad para producir problemas en la fabricación de comprimidos, en presencia de un polvo cristalino que tiene un tamaño medio de partícula de 1-100 μm (JP-A-10-59842).
- 20

Divulgación de la invención

- Existe una demanda para la provisión de un comprimido superior en la conformabilidad del comprimido, propiedad de disolución de un ingrediente activo farmacéuticamente y similares, sin causar un problema de fabricación de comprimidos durante la fabricación de comprimidos de un ingrediente activo farmacéuticamente, con facilidad para producir problemas en la fabricación de comprimidos.
- 25

- Los inventores de la presente invención han realizado estudios intensivos en un intento por resolver los problemas anteriormente mencionados y encontraron que la degradación de la conformabilidad del comprimido, tal como un descenso de la dureza del comprimido, retraso en la disolución de un ingrediente activo farmacéuticamente y similares, se pueden prevenir sin causar un problema en la fabricación de un comprimido, cuando la fabricación de un comprimido de un ingrediente activo farmacéuticamente, que induce con facilidad un problema de fabricación del comprimido, mediante la preparación de forma individual de (A) un gránulo que contiene el ingrediente activo farmacéuticamente y celulosa microcristalina (también referida como el componente (A) en la presente memoria), y (B) un auxiliar en la fabricación del comprimido que contiene estearato de magnesio y celulosa microcristalina (también referido como el componente (B) en la presente memoria) en lugar de mezclar los materiales de inicio a la vez, mezclándolos y comprimiendo la mezcla, y otros estudios dieron como resultado la finalización de la presente invención.
- 30
- 35

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un comprimido que comprende los siguientes (A) y (B):

- (A) un gránulo que comprende el compuesto A (que se menciona más adelante) o una sal del mismo como un ingrediente activo farmacéuticamente y celulosa microcristalina;
- 40

(B) un auxiliar en la fabricación del comprimido que comprende estearato de magnesio y celulosa microcristalina (el comprimido [1] anteriormente mencionado se refiere como "el comprimido de la presente invención" en la presente memoria),

- [2] el comprimido del anteriormente mencionado [1], en donde el contenido de celulosa microcristalina del mencionado (A) y la celulosa microcristalina del mencionado (B) en el comprimido es de 5-40% en peso y 2-20% en peso, respectivamente,
- 45

[3] el comprimido del anteriormente mencionado [1], en donde la dureza es 70-200N,

- [4] el comprimido del anteriormente mencionado [1], en donde se disuelve no menos del 85% del ingrediente activo farmacéuticamente en 15 minutos cuando el comprimido se somete a un ensayo de disolución según el Método de la Paleta a 37°C, 50 rpm, empleando ácido clorhídrico 0,01 N o el 2° fluido de la Farmacopea Japonesa (pH 6,8) como un ensayo de disolución,
- 50

[5] el comprimido del anteriormente mencionado [1], en donde el gránulo del mencionado (A) comprende además, manitol,

5 [6] un método para producir un comprimido, que comprende mezclar (A) un gránulo que comprende el compuesto A o una sal del mismo como un ingrediente activo farmacéuticamente y celulosa microcristalina, y (B) un auxiliar en la fabricación del comprimido que comprende estearato de magnesio y celulosa microcristalina, y después comprimir la mezcla,

[7] el método del anteriormente mencionado [6], en donde el contenido de celulosa microcristalina del mencionado (A) y la celulosa microcristalina del mencionado (B) en el comprimido es de 5-40% en peso y 2-20% en peso, respectivamente,

10 [8] el método del anteriormente mencionado [6], en donde el gránulo del mencionado (A) comprende además, manitol,

[9] el comprimido del anteriormente mencionado [1], en donde el auxiliar de fabricación de comprimidos comprende además, un disgregante.

15 Según la presente invención, se puede proporcionar un comprimido que contiene el compuesto A o una sal del mismo, que es superior en la conformabilidad del comprimido, propiedad de disolución del ingrediente activo farmacéuticamente y similares, sin causar un problema en la fabricación cuando se fabrica un comprimido.

Descripción detallada de la invención

20 El componente (A) en el comprimido de la presente invención es un gránulo que contiene el compuesto A o una sal del mismo y celulosa microcristalina (aquí en lo sucesivo se abreviará algunas veces como “el gránulo de la presente invención”).

En la presente memoria, el “gránulo” significa una partícula que tiene una forma y tamaño casi uniforme, que se obtiene mediante la granulación de un material de inicio, tal como un polvo, masa, disolución, líquido licuado, y similares, mediante un método de granulación en húmedo, un método de granulación en seco o un método de granulación por calor.

25 El tamaño medio de partícula del gránulo de la presente invención es normalmente de no menos de 1000 µm hasta no más del 20%, no más de 150 µm hasta no más del 65% (con un tamiz de 16 mallas), en (remanente en la malla): no más del 20%; con 100 mallas, pasan (pasaron a través de la malla): no más del 65%), preferiblemente no menos de 1000 µm hasta no más del 10%, no más de 150 µm hasta no más del 55% (con un tamiz de 16 mallas, en: no más del 10%; con un tamiz de 100 mallas, pasan: no más del 55%). Aquí, el tamaño medio de partícula es, por ejemplo, un valor obtenido mediante la medición del peso del gránulo remanente en la malla cuando se tamiza con una malla estándar.

La forma y el tamaño del gránulo puede cambiar durante el proceso de fabricación de la preparación (por ejemplo, la etapa de compresión) para producir el comprimido de la presente invención.

35 En la presente memoria, el “problema de fabricación de comprimidos” se refiere al fenómeno no deseable que aparece durante la compresión, por ejemplo, adherencia (fenómeno de unión del polvo al punzón), unión (fenómeno de incremento de la fricción entre el troquel y el comprimido), taponado (fenómeno de desprendimiento del comprimido de forma similar a una tapa), laminado (fenómeno de desprendimiento del comprimido de forma similar a una capa) y similares.

40 El compuesto A se describe en US-A-2005/0261271, y corresponde al 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (nombre general: Alogliptina; abreviado como “compuesto A” en la presente memoria). El compuesto A o una sal del mismo produce con facilidad problemas en la fabricación de comprimidos.

Ejemplos de la sal del compuesto A incluyen una sal aceptable farmacológicamente, tal como, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con un aminoácido básico o ácido, y similares.

45 Ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares.

50 Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares, y ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

Ejemplos preferibles de la sal del compuesto A incluyen sales con ácido benzoico, ácido trifluoroacético, ácido p-

toluenosulfónico, ácido clorhídrico, y similares, más preferiblemente una sal con ácido benzoico.

El compuesto A puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc) o un no solvato.

El compuesto A se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I), y similares.

5 Además, en el compuesto A también se engloba al compuesto transformado de deuterio en donde ^1H se ha transformado en ^2H (D).

El compuesto A o una sal del mismo se emplea en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 1-50% en peso, más preferiblemente 1-35% en peso, como compuesto A (forma libre) en un comprimido de la presente invención.

10 La celulosa microcristalina que se emplea en la presente invención no está limitada particularmente, siempre y cuando se pueda usar como un aditivo para productos farmacéuticos, y se puede usar celulosa microcristalina, celulosa microcristalina (partículas), celulosa microcristalina (partículas finas), y similares, en solitario o en una mezcla de dos o más tipos de las mismas.

15 En el gránulo de la presente invención, la celulosa microcristalina se usa en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 5-40% en peso, más preferiblemente 5-20% en peso, de un comprimido de la presente invención.

20 El gránulo de la presente invención puede contener además un aditivo que se emplea de forma habitual en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Ejemplos del aditivo incluyen excipiente, aglutinante, colorante, agente regulador del pH, tensioactivo, estabilizante, acidulante, aromatizante, fluidificante, base de recubrimiento, aditivo de recubrimiento, y similares. A menos que se indique de forma particular, estos aditivos se emplean en una cantidad que se usa de forma habitual en el campo de las preparaciones farmacéuticas.

Ejemplos preferibles del excipiente incluyen manitol; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso, y similares; fosfato de calcio anhidro, carbonato cálcico precipitado, silicato cálcico, y similares.

25 El manitol es un excipiente que generalmente produce con facilidad problemas de fabricación de comprimidos. Sin embargo, debido a que el comprimido de la presente invención puede prevenir un problema de fabricación en la fabricación de comprimidos producido por el manitol, el manitol se puede emplear con el propósito de mejorar la solubilidad del agua del ingrediente activo farmacéuticamente, mejorando la conservación de la estabilidad del ingrediente activo farmacéuticamente, y similares. Por ejemplo, cuando el compuesto A (o una sal del mismo) se emplea como un ingrediente activo farmacéuticamente, el manitol se añade preferiblemente como un excipiente para
30 el gránulo de la presente invención para mejorar la conservación de la estabilidad del compuesto A.

En el gránulo de la presente invención, el excipiente se emplea en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 5-95% en peso, más preferiblemente 30-80% en peso, de un comprimido de la presente invención.

Ejemplos preferibles del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona (povidona), goma arábica, y similares. De estos, se prefiere hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares.

35 En el gránulo de la presente invención, se emplea un aglutinante en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 1-20% en peso, más preferiblemente 1-5% en peso, de un comprimido de la presente invención.

Ejemplos preferibles del colorante incluyen colorantes alimentarios, tales como el Colorante Alimentario Amarillo N° 5, el Colorante Alimentario Rojo N° 2, el Colorante Alimentario Azul N° 2, y similares, colorantes de laca alimentaria, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, y similares.

40 Ejemplos preferibles del agente regulador del pH incluyen citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sal de aminoácido, y similares.

Ejemplos preferibles del tensioactivo incluyen lauril sulfato sódico, polisorbato 80, polioxietilén(160)polioxipolipropilén(30)glicol, y similares.

45 Ejemplos preferibles del estabilizante incluyen tocoferol, edetato tetrasódico, nicotinamida, ciclodextrinas, y similares.

Ejemplos preferibles del acidulante incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, y similares.

Ejemplos preferibles del aromatizante incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainilla, y similares.

Ejemplos preferibles del fluidificante incluyen ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, talco, y similares.

50 Como ejemplos preferibles de la base de recubrimiento, se pueden mencionar la base de recubrimiento de azúcar,

base de recubrimiento en película acuosa, base de recubrimiento en película entérica, base de recubrimiento en película de liberación sostenida, y similares.

Como la base de recubrimiento de azúcar, se emplea sacarosa, y se pueden emplear en combinación uno o más tipos que se seleccionan del talco, carbonato cálcico precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera de carnauba, y similares.

Ejemplos de bases de recubrimiento en película acuosa incluye polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910), hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, y similares; polímeros de síntesis, tales como poli(acetaldietilaminoacetato de vinilo), copolímero E de aminoalquilmetacrilato [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona, y similares; polisacáridos, tales como pululano, y similares; y similares.

Ejemplos de bases de recubrimiento en película entérica incluyen polímeros de celulosa, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, y similares; polímeros del ácido acrílico, tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)], y similares; sustancias que aparecen de forma natural, tales como laca, y similares; y similares.

Ejemplos de la base de recubrimiento en película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa, tales como etilcelulosa, y similares; polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de aminoalquil metacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)], copolímero en suspensión de etilacrilato y metilmetacrilato [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares; y similares.

Ejemplos preferibles del aditivo de recubrimiento incluyen agentes de protección ligera, tales como óxido de titanio, y similares; fluidificantes, tales como talco, y similares; colorantes, tales como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, y similares; plastificantes, tales como polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 6000), trietil citrato, aceite de ricino, polisorbatos, y similares; ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, y similares; y similares.

Los aditivos anteriormente mencionados pueden ser una mezcla en una proporción adecuada de dos o más tipos.

El gránulo de la presente invención es una composición que contiene preferiblemente un excipiente (preferiblemente manitol) y un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa o povidona), además del compuesto A o una sal del mismo, y celulosa microcristalina.

El componente (B) en el comprimido de la presente invención es un auxiliar para la fabricación de comprimidos que comprende estearato de magnesio y celulosa microcristalina (aquí en lo sucesivo se abreviará algunas veces como "el auxiliar para la fabricación de comprimidos de la presente invención").

En la presente memoria, "el auxiliar para la fabricación de comprimidos" significa un aditivo que se mezclará con el gránulo anteriormente mencionado de la presente invención antes de la etapa de compresión durante la producción del comprimido de la presente invención.

Se empleará estearato de magnesio como el auxiliar para la fabricación del comprimido de la presente invención, que no está particularmente limitado siempre y cuando se emplee como un aditivo para productos farmacéuticos.

En el auxiliar para la fabricación de comprimidos de la presente invención, se emplea estearato de magnesio en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 0,5-2% en peso, más preferiblemente 0,5-1,5% en peso, de un comprimido de la presente invención.

Ejemplos de la celulosa microcristalina que se puede emplear para el auxiliar de la fabricación del comprimido de la presente invención, incluyen a la celulosa microcristalina empleada de forma similar para el gránulo de la presente invención mencionado anteriormente. Aquí, el tipo de celulosa microcristalina que se emplea para el gránulo, y el tipo de celulosa microcristalina que se emplea para el auxiliar de la fabricación del comprimido, puede ser igual o diferente.

En el auxiliar de la fabricación del comprimido de la presente invención, la celulosa microcristalina se usa en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 2-20% en peso, más preferiblemente 2-15% en peso, de un comprimido de la presente invención.

El auxiliar de la fabricación del comprimido puede contener además un aditivo que se usa de forma habitual en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Ejemplos del aditivo incluyen a los aditivos citados con respecto al gránulo mencionado anteriormente, y un disgregante. A menos que se indique de forma particular, estos aditivos se usan en una cantidad que se emplea de forma habitual en el campo de las preparaciones farmacéuticas.

Ejemplos preferibles del disgregante incluyen carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, almidón de carboximetilo de sodio, croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco

sustituida, almidón de hidroxipropilo, y similares. De estos, son preferibles croscarmelosa de sodio, croscarmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y similares, y la más preferible es la croscarmelosa de sodio.

5 El auxiliar de la fabricación del comprimido de la presente invención es una composición que contiene preferiblemente, además de estearato de magnesio y celulosa microcristalina, un disgregante (preferiblemente croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, más preferiblemente, croscarmelosa de sodio) y, cuando sea necesario, un fluidificante (preferiblemente ácido silícico anhidro ligero).

10 Aquí, el disgregante se usa en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 1-15% en peso, más preferiblemente 1-10% en peso, de un comprimido de la presente invención, y el fluidificante se usa en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 0,1-1,5% en peso, más preferiblemente 0,5-1,0%, de un comprimido de la presente invención.

El comprimido de la presente invención contiene el gránulo de la presente invención en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 75-95% en peso, más preferiblemente 80-90% en peso, de un comprimido, y el auxiliar de fabricación del comprimido de la presente invención en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 5-25% en peso, más preferiblemente 10-20% en peso, de un comprimido.

15 El comprimido de la presente invención contiene celulosa microcristalina del gránulo de la presente invención en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 5-40% en peso, más preferiblemente 5-20% en peso, de un comprimido, y celulosa microcristalina del auxiliar de la fabricación del comprimido de la presente invención en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 2-20% en peso, más preferiblemente 2-15% en peso, de un comprimido.

20 Además, el comprimido de la presente invención contiene estearato de magnesio en una cantidad que corresponde al contenido de preferiblemente 0,5-2% en peso, más preferiblemente 0,5-1,5% en peso, del auxiliar de la fabricación del comprimido de la presente invención en un comprimido.

Ejemplos específicos preferibles del comprimido de la presente invención incluyen los siguientes:

(Comprimido A)

25 Un comprimido que contiene los siguientes (A) y (B):

(A) un gránulo constituido de un compuesto A o una sal del mismo (preferiblemente benzoato), celulosa microcristalina, un excipiente (preferiblemente manitol), y un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa o povidona);

30 (B) un auxiliar en la fabricación del comprimido constituido por estearato de magnesio, celulosa microcristalina, y un disgregante (preferiblemente croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, más preferiblemente, croscarmelosa de sodio) y, cuando sea necesario, un fluidificante (preferiblemente ácido silícico anhidro ligero).

El comprimido de la presente invención puede estar recubierto por una película por aspectos de facilidad de administración, por dureza de la preparación, y similares.

35 Ejemplos preferibles de la base de recubrimiento y del aditivo de recubrimiento usados para la película de recubrimiento incluyen a aquellos similares a los usados por el gránulo de la presente invención anteriormente mencionados.

40 Cuando el comprimido de la presente invención esta recubierto por una película, una capa de la película de recubrimiento se puede formar en una proporción de generalmente 1-10 partes en peso, preferiblemente 2-6 partes en peso, por 100 partes en peso del comprimido de la presente invención.

45 El comprimido de la presente invención se puede producir mediante mezclado (A) de un gránulo que comprende el compuesto A o una sal del mismo, y celulosa microcristalina (es decir, el anteriormente mencionado "gránulo de la presente invención") y (B) un auxiliar en la fabricación del comprimido que comprende estearato de magnesio y celulosa microcristalina (es decir, el anteriormente mencionado "auxiliar en la fabricación del comprimido de la presente invención"), y comprimiendo la mezcla.

Específicamente, el comprimido de la presente invención se puede producir según las siguientes etapas de producción. Cada material de inicio empleado en las siguientes etapas de producción se usa en la cantidad con la que se logra el contenido del comprimido obtenido finalmente anteriormente mencionado.

50 1) El gránulo del anteriormente mencionado componente (A) se puede producir, por ejemplo, mediante el mezclado homogéneo del compuesto A o una sal del mismo y celulosa microcristalina y, cuando sea necesario, un aditivo (excipiente, preferiblemente manitol), y granulando la mezcla. Más específicamente, la granulación se realiza mientras se pulveriza una dispersión líquida de un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa o povidona) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, polialcohol, y una mezcla de los mismos en la proporción

adecuada; preferiblemente agua) en un secador de granulaci3n de lecho fluido. Despu3s, se seca el gr3nulo, y el producto granulado obtenido se pulveriza para proporcionar un polvo.

2) Como auxiliares en la fabricaci3n del comprimido se a3ade, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, los componentes que se deseen, preferiblemente un disgregante (preferiblemente croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, m3s preferiblemente croscarmelosa de sodio), y un fluidificante (preferiblemente 3cido sil3cico anhidro ligero)) y se mezclan con el polvo para proporcionar un gr3nulo para la fabricaci3n de comprimidos.

3) El gr3nulo se comprime mediante una m3quina de fabricaci3n de comprimidos para proporcionar un comprimido plano.

4) Cuando se desee, se pulveriza sobre el comprimido plano obtenido una disoluci3n de una pel3cula de recubrimiento, por ejemplo, en una m3quina de pel3cula de recubrimiento, para proporcionar comprimidos con pel3cula de recubrimiento.

La dispersi3n l3quida anteriormente mencionada puede ser cualquier disoluci3n y suspensi3n, y el "l3quido de dispersi3n" en la presente memoria incluye tanto disoluci3n como suspensi3n.

Por aspectos de facilidad de administraci3n, dureza de la preparaci3n, y similares, el comprimido de la presente invenci3n se recubre preferiblemente con una pel3cula. Adem3s, el comprimido anteriormente mencionado se puede cubrir por una c3psula (por ejemplo, una c3psula de gelatina) para proporcionar un agente en c3psula.

El comprimido de la presente invenci3n se puede estampar o grabar con letras para su distinci3n, o tener una l3nea ranurada para dividir el comprimido.

Las operaciones, tales como mezclar, comprimir, recubrir, y similares, en la etapa de producci3n anteriormente mencionada, se realizan seg3n un m3todo empleado de forma habitual en el campo t3cnico de las preparaciones farmac3uticas.

El mezclado se realiza, por ejemplo, empleando un mezclador, tal como un mezclador de tipo-V, un mezclador de tambor, y similares; y una m3quina de granulaci3n, tal como un granulador mezclador de alta velocidad, un secador de granulaci3n de lecho fluido, un granulador de extrusi3n, un rodillo compactador, y similares.

La fabricaci3n del comprimido (compresi3n) se realiza, por ejemplo, empleando una m3quina de compresi3n de un punz3n simple, una m3quina de compresi3n rotatoria, y similares.

Cuando se utiliza una m3quina de compresi3n de un punz3n simple, una m3quina de compresi3n rotatoria, y similares, se emplea generalmente una presi3n de compresi3n de 1-45 kN/cm² (preferiblemente 5-40 kN/cm²). Adem3s, para prevenir el taponado, se emplea preferiblemente un troquel c3nico.

El recubrimiento se realiza, por ejemplo, empleando un aparato de recubrimiento, y similares.

La preparaci3n s3lida de la presente invenci3n tiene preferiblemente una dureza de 70 a 200 N.

La preparaci3n s3lida de la presente invenci3n disuelve preferiblemente no menos del 85% del ingrediente activo farmac3uticamente en 15 minutos cuando el comprimido se somete a un ensayo de disoluci3n seg3n el M3todo de la Paleta a 37°C, 50 rpm y empleando 3cido clorh3drico 0,01N; el 2º fluido de la Farmacopea Japonesa (pH 6,8; pH 6,8, 0,1 mol/L tamp3n fosfato (mezcla de volumen equivalente de una disoluci3n obtenida disolviendo 6,4 g de fosfato de dihidr3geno de potasio y 18,9 g de fosfato de hidr3geno dis3dico 12 hidrato en 750 mL de agua, ajustando el pH a 6,8 con el reactivo hidr3xido s3dico, y a3adiendo agua hasta 1000 mL) y agua; agua purificada, 0,1 mol/L de 3cido clorh3drico; 0,25 mol/L de tamp3n acetato, pH 4,5; 0,05 mol/L de tamp3n fosfato, pH 6,8; o similares (representativamente, 0,01N de 3cido clorh3drico o el 2º fluido de la Farmacopea Japonesa (pH 6,8) como un ensayo de disoluci3n.

Aqu3, el ensayo de disoluci3n se realiza seg3n el m3todo descrito en la 15ª edici3n de la Farmacopea Japonesa.

El ensayo de disoluci3n se puede preparar seg3n la 15ª edici3n de la Farmacopea Japonesa. La cantidad del ensayo de disoluci3n que se emplea es generalmente 900 mL.

El comprimido de la presente invenci3n se puede administrar oralmente o parenteralmente de forma segura a un mam3fero (por ejemplo, rat3n, rata, conejo, gato, perro, vaca, caballo, mono, ser humano).

El comprimido de la presente invenci3n se puede usar para la profilaxis, mejora o tratamiento de una enfermedad o afecci3n para la cual el compuesto A o una sal del mismo ejerce una eficacia.

En la presente invenci3n, un comprimido que contiene el compuesto A (o una sal del mismo) como un ingrediente activo farmac3uticamente, es 3til para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, la diabetes [por ejemplo, la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2, la diabetes tipo 1,5 (diabetes LADA (Diabetes Autoimmune Latente del Adulto, de

sus siglas en inglés)), diabetes gestacional, diabetes con secreción deficiente de insulina, diabetes con obesidad, tolerancia deficiente a glucosa (IGT, de sus siglas en inglés), IFG (alteración de la glucosa en ayunas, de sus siglas en inglés)], complicaciones de la diabetes [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, arterioesclerosis, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando cutáneo, infección en la extremidad inferior), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica], obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDL-emia, hiperlipidemia postprandial), arterioesclerosis (por ejemplo, ateroesclerosis), hipertensión, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico, y similares.

Además, un comprimido que contiene el compuesto A (o una sal del mismo) es también útil para la prevención secundaria de varias de las enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, prevención secundaria de un evento cardiovascular, tal como infarto de miocardio, y similares) o supresión de la progresión [por ejemplo, supresión de la progresión de la tolerancia deficiente a glucosa a diabetes; supresión de la progresión de la diabetes a complicaciones diabéticas (preferiblemente neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, arterioesclerosis)].

La dosis del comprimido de la presente invención sólo necesita contener una cantidad eficaz del compuesto A o una sal del mismo en el comprimido.

Una cantidad eficaz del compuesto A o una sal del mismo es generalmente de 0,01-1000 mg/día, preferiblemente 1-50 mg/día, más preferiblemente 3-25 mg/día, como compuesto A (forma libre), por ejemplo, para un adulto (peso corporal 60 kg). Por otra parte, la frecuencia de administración del comprimido que contiene el compuesto A como un ingrediente activo farmacéuticamente al mamífero anteriormente mencionado, es preferiblemente de 1 a 3 veces, más preferiblemente una vez al día.

Ejemplos específicos particularmente preferibles del comprimido que contiene el compuesto A como un ingrediente activo farmacéuticamente, incluyen "un comprimido que contiene 3,125 mg del compuesto A por comprimido"; "un comprimido que contiene 6,25 mg del compuesto A por comprimido"; "un comprimido que contiene 12,25 mg del compuesto A por comprimido"; "un comprimido que contiene 25 mg del compuesto A por comprimido"; y "un comprimido que contiene 50 mg del compuesto A por comprimido".

El comprimido de la presente invención y el compuesto A o una sal del mismo contenido en el comprimido se puede emplear en combinación con uno o más de otros tipos de agentes farmacéuticos (aquí en lo sucesivo se abreviará algunas veces como un fármaco concomitante).

Ejemplos específicos de los mismos incluyen el uso combinado del compuesto A (o una sal del mismo) y uno o más agentes farmacéuticos seleccionados de un agente terapéutico para la diabetes, un agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, un agente terapéutico para la hiperlipidemia, un agente antihipertensivo, un agente antiobesidad, un diurético, un agente antitrombótico, y similares (aquí en lo sucesivo se abreviará algunas veces como fármaco concomitante del compuesto A).

Ejemplos del agente terapéutico para la diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparación de insulina animal extraída del páncreas de vaca, cerdo; preparación de insulina humana sintetizada mediante ingeniería genética empleando *Escherichia coli* o levadura; insulina zinc; insulina zinc protamina; fragmento o derivado de la insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal del mismo (preferiblemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal del mismo (preferiblemente maleato), tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazona, metaglitasen, naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidores α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de los mismos (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glicazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal cálcica], inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV diferentes al compuesto A (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, T-6666, TS-021), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), agonistas GPR40, agonistas del receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de la glucógeno fosforilasa, inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagón), inhibidores SGLUT (cotransporte de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-4298), adiponectina o agonista de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), y similares.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de la reductasa aldosa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), factores neutróficos y fármacos que incrementan a los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente promotor de la

producción/secreción de neurotrofina descrito en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidores de la PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores AGE (productos finales de la glicación avanzada, de sus siglas en inglés) (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina, piridoxamina), eliminadores del oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapuride, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), e inhibidores de la quinasa-1 (ASK-1) que regula la señal de apoptosis.

Ejemplos del agente terapéutico para la hiperlipidemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina o sales de los mismos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de la escualeno sintasa (por ejemplo, acetato de lapaquistat), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clonofibrato), inhibidores ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, fitosterol (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol), y similares.

Ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), antagonistas del receptor II de angiotensina (por ejemplo, candesartán cilexetilo, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, 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), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipino, amlodipino, efonidipino, nicardipino), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levromacalim, L-27152, AL-0671, NIP-121), clonidina, y similares.

Ejemplos de agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonista de grelina, inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), péptidos anorexígenos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), disuasores de la alimentación (por ejemplo, P-57), y similares.

Ejemplos del diurético incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina de sodio, salicilato de teobromina de calcio), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, benzilhidrocortiazida, penflutiazida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, furosemida, y similares.

Ejemplos de los agentes antitrombóticos incluyen heparinas (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarinas (por ejemplo, warfarina potásica), fármacos anti-trombina (por ejemplo, argatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, ticlopidina clorhidrato, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, sarpogrelato clorhidrato), y similares.

De los fármacos concomitantes anteriormente mencionados del compuesto A, son preferibles los sensibilizadores de insulina (preferiblemente poliglitzona clorhidrato), preparación de insulina, inhibidores α -glucosidasa (preferiblemente voglibosa, acarbosa), biguanidas (preferiblemente metformina clorhidrato), sulfonilureas (preferiblemente glimepirida), y similares.

Cuando el comprimido de la presente invención y el fármaco concomitante se usan en combinación, el tiempo de administración de éstos no está limitado, y el comprimido de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente a un sujeto de administración, o se pueden administrar de una manera escalonada.

Además, el comprimido de la presente invención y el fármaco de combinación, se pueden administrar como preparaciones separadas a un sujeto de administración, o el comprimido de la presente invención y el fármaco en combinación, se pueden administrar a un sujeto de administración, como una preparación única que contiene el comprimido de la presente invención y el fármaco concomitante.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar adecuadamente en base a la dosis empleada clínicamente de cada fármaco. Además, la proporción de mezcla del comprimido de la presente invención y del fármaco concomitante, se pueden determinar adecuadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, afección, combinación, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administraciones es un ser humano, el fármaco concomitante se puede emplear en una cantidad de 0,01 a 100 partes por peso por 1 parte por peso del comprimido de la presente invención.

El uso del fármaco concomitante proporciona de esta manera efectos superiores tal que 1) mejora la acción del

comprimido de la presente invención o del fármaco concomitante (efecto sinérgico de las acciones de los agentes farmacéuticos), 2) reduce la dosis del comprimido de la presente invención o del fármaco concomitante (efecto de reducción de la dosis de los agentes farmacéuticos en comparación con la administración de un solo fármaco), 3) reduce la acción secundaria del comprimido de la presente invención o del fármaco concomitante, y similares.

- 5 La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a un Ejemplo Comparativo, un Ejemplo y a Ejemplos Experimentales, que no están diseñados como limitantes.

Se emplearon como aditivos de las preparaciones farmacéuticas en los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, la 15ª edición de la Farmacopea Japonesa, el Códex Farmacéutico Japonés de la Farmacopea Japonesa o productos compatibles con los 2003 Excipientes Farmacéuticos Japoneses.

10 Ejemplos

Ejemplo Comparativo 1

- En un secador de granulación de lecho fluido (LAB-1 POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 1, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz (16M) para proporcionar un polvo. Al polvo se añadió croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón de 8,5 mmφ para proporcionar un comprimido plano de 250 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio, en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater HCP-75, Freund Corporation) para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 50 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En la producción del Ejemplo Comparativo se observó adherencia.

Tabla 1

dosis		12,5 mg	50 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	17,00 mg	68,00 mg
	manitol	171,50 mg	120,50 mg
	celulosa microcristalina	37,50 mg	37,50 mg
	hidroxipropilcelulosa	6,50 mg	6,50 mg
componente (B)	croscarmelosa sódica	15,00 mg	15,00 mg
	estearato de magnesio	2,50 mg	2,50 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	7,20 mg	7,20 mg
	óxido de titanio	0,80 mg	0,80 mg
	total	258,00 mg	258,00 mg

25 Ejemplo 1

- En un secador de granulación de lecho fluido (LAB-1 POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 2, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz (16M) para proporcionar un polvo. Al polvo se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido silícico anhídrido ligero, y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón alargado de 14,6 mm x 5,6 mm, para proporcionar un comprimido plano de 300 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater HCP-75,

Freund Corporation) para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 50 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. No se observó ningún problema de fabricación de comprimidos en este Ejemplo.

Tabla 2

dosis		12,5 mg	50 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	17,00 mg	68,00 mg
	manitol	208,60 mg	157,60 mg
	celulosa microcristalina	30,00 mg	30,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	9,00 mg	9,00 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	croscarmelosa sódica	15,00mg	15,00 mg
	ácido silícico anhidro ligero	2,40 mg	2,40 mg
	estearato de magnesio	3,00 mg	3,00 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	8,01 mg	8,01 mg
	óxido de titanio	0,90 mg	0,90 mg
	óxido férrico amarillo	0,09 mg	- mg
	óxido férrico rojo	- mg	0,09 mg
Total		309,00 mg	309,00 mg

5

Ejemplo 2

En un secador de granulación de lecho fluido (LAB-1 POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 3, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz (16M) para proporcionar un polvo. Al polvo se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido silícico anhidro ligero, y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria compacta (VEL5, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater HCP-75, Freund Corporation) para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

10

15

20

Tabla 3

dosis		12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	17,00 mg	34,00 mg
	manitol	95,80 mg	78,80 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	ácido silícico anhidro ligero	1,20 mg	1,20 mg
	estearato de magnesio	1,50 mg	1,50 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,34 mg	5,34 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,60 mg
	óxido férrico amarillo	0,06 mg	- mg
	óxido férrico rojo	- mg	0,06 mg
total		156,00 mg	156,00 mg

Ejemplo 3

- 5 En un secador de granulación de lecho fluido (FD-5S POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 4, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-3, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-15, Showa Chemical Machinery) para
- 10 proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-650, POWREX CORPORATION), y
- 15 acto seguido se pulverizó sucesivamente una disolución de macrogol 6000, para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 4

dosis		12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	17,00 mg	34,00 mg
	manitol	96,70 mg	79,70 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg

componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,34 mg	5,34 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,60 mg
	óxido férrico amarillo	0,06 mg	- mg
	óxido férrico rojo	- mg	0,06 mg
	macrogol 6000	0,1 mg	0,1 mg
	total	156,10 mg	156,10 mg

Ejemplo 4

En un secador de granulación de lecho fluido (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 4 y la cantidad de carga que se muestra en la Tabla 5, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-7S, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (AQUA0836SS2JII, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200, POWREX CORPORATION), y acto seguido se pulverizó sucesivamente una disolución de macrogol 6000, para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 5

dosis		12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	hidroxipropilcelulosa	2025 g	2025 g
	agua purificada	31725 g	31725 g
	compuesto A (benzoato)	7650 g	15300 g
	manitol	43515 g	35865 g
	celulosa microcristalina	6750 g	6750 g
componente (B)	celulosa microcristalina	3375 g	3375 g
	croscarmelosa sódica	3375 g	3375 g
	estearato de magnesio	810,0 g	810,0 g
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	4007 g	4007 g
	óxido de titanio	450,2 g	450,2 g
	óxido férrico amarillo	45,02 g	- g

óxido férrico rojo	- g	45,02 g
agua purificada	40523 g	40523 g
macrogol 6000	1842 g	1842 g
agua purificada	16580 g	16580 g

Ejemplo 5

En un secador de granulación de lecho fluido (FD-5S, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 6, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-3, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-15, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater HCP-75, Freund Corporation), para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 6

dosis		12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	17,00 mg	34,00 mg
	manitol	96,70 mg	79,70 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,37 mg	5,388 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,600 mg
	óxido férrico amarillo	0,03 mg	- mg
	óxido férrico rojo	- mg	0,012 mg
	total	156,00 mg	156,00 mg

Ejemplo 6

En un secador de granulación de lecho fluido (LAB-1 POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 7, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de povidona y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz (16M) para proporcionar un polvo. Al polvo se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria compacta (VEL5, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para

- 5 proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio, en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater HCP-75, Freund Corporation), y acto seguido se pulverizó sucesivamente una disolución de macrogol 6000, para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 7

dosis		12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	17,00 mg	34,00 mg
	manitol	96,70 mg	79,70 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	povidona	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,40 mg	5,40 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,60 mg
	macrogol 6000	0,1 mg	0,1 mg
	total	156,10 mg	156,10 mg

Ejemplo 7

- 10 En un secador de granulación de lecho fluido (LAB-1 POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 8, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz (16M) para proporcionar un polvo. Al polvo se añadió
- 15 celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón de 7,5 mmφ, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater HCP-75, Freund Corporation) para proporcionar un comprimido con
- 20 una película de recubrimiento que contiene 6,25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 50 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 8

dosis		6,25 mg	50 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	8,50 mg	68,00 mg
	manitol	105,20 mg	45,70 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,388 mg	5,388 mg
	óxido de titanio	0,600 mg	0,600 mg
	óxido férrico rojo	0,012 mg	0,012 mg
	total	156,00 mg	156,00 mg

Ejemplo 8

- 5 En un secador de granulación de lecho fluido (FD-5S, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 9, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-3, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-15, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón de 7,5 mmφ para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-500, POWREX CORPORATION), para proporcionar comprimidos con una película de recubrimiento (formulación A y formulación B) que contienen 6,25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 9

dosis		6,25 mg	6,25 mg
formulación		formulación	formulación
		A	B
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	8,50 mg	8,50 mg
	manitol	105,20 mg	105,20 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	7,50 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	15,00 mg

	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película</u>	<u>de</u>		
<u>recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,388 mg	5,388 mg
	óxido de titanio	0,600 mg	0,600 mg
	óxido férrico rojo	0,012 mg	0,012 mg
	total	156,00 mg	156,00 mg

Ejemplo 9

En un secador de granulación de lecho fluido (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 10 y la cantidad de carga que se muestra en la Tabla 11, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-7S, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (AQUA0836SS2JII, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón de 7,5 mmφ, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200, POWREX CORPORATION) para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 6,25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido, un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 10

dosis		6,25 mg	12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>				
componente (A)	compuesto A (benzoato)	8,50 mg	17,00 mg	34,00 mg
	manitol	105,20 mg	96,70 mg	79,70 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg	1,80 mg
<u>película</u>	<u>de</u>			
<u>recubrimiento</u>				
	hipromelosa 2910	5,388 mg	5,388 mg	5,388 mg
	óxido de titanio	0,600 mg	0,600 mg	0,600 mg
	óxido férrico rojo	0,012 mg	0,012 mg	0,012 mg
	total	156,00 mg	156,00 mg	156,00 mg

Tabla 11

dosis		6,25 mg	12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>				
componente (A)	hidroxipropilcelulosa	2025 g	2025 g	2025 g
	agua purificada	31725 g	31725 g	31725 g
	Compuesto A (benzoato)	3825 g	7650 g	15300 g
	manitol	47340 g	43515 g	35865 g
	celulosa microcristalina	6750 g	6750 g	6750 g
componente (B)	celulosa microcristalina	3375 g	3375 g	3375 g
	croscarmelosa sódica	3375 g	3375 g	3375 g
	estearato de magnesio	810,0 g	810,0 g	810,0 g
<u>película de recubrimiento</u>				
	hipromelosa 2910	4043 g	4043 g	4043 g
	óxido de titanio	450,2 g	450,2 g	450,2 g
	óxido férrico rojo	9,004 g	9,004 g	9,004 g
	agua purificada	40523 g	40523 g	40523 g

Ejemplo 10

- 5 En un secador de granulación de lecho fluido (FD-5S, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 12, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-3, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-15, Showa Chemical Machinery) para
- 10 proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-500, POWREX CORPORATION), y
- 15 acto seguido se pulverizó sucesivamente una disolución de macrogol 6000, para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 3,125 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 6,25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 12

dosis		3,125 mg	6,25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	4,25 mg	8,50 mg
	manitol	109,45 mg	105,20 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg

	croscarmelosa sódica	7,50mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película</u>	<u>de</u>		
<u>recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,388 mg	5,388 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,60 mg
	óxido férrico amarillo	0,012 mg	- mg
	óxido férrico rojo	- mg	0,012 mg
	macrogol 6000	0,1 mg	0,1 mg
	total	156,10 mg	156,10 mg

Ejemplo 11

En un secador de granulación de lecho fluido (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 13 y la cantidad de carga que se muestra en la Tabla 14, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-7S, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (AQUA0836SS2JII, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200, POWREX CORPORATION), y acto seguido se pulverizó sucesivamente una disolución de macrogol 6000, para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 3,125 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido y un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 6,25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 13

dosis		3,125 mg	6,25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	compuesto A (benzoato)	4,25 mg	8,50 mg
	manitol	109,45 mg	105,20 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50 mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg
<u>película</u>	<u>de</u>		
<u>recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	5,388 mg	5,388 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,60 mg
	óxido férrico amarillo	0,012 mg	- mg
	óxido férrico rojo	- mg	0,012 mg
	macrogol 6000	0,1 mg	0,1 mg
	total	156,10 mg	156,10 mg

Tabla 14

dosis		3,125 mg	6,25 mg
<u>comprimido plano</u>			
componente (A)	hidroxipropilcelulosa	2025 g	2025 g
	agua purificada	31725 g	31725 g
	compuesto A (benzoato)	1913 g	3825g
	manitol	49253 g	47340 g
	celulosa microcristalina	6750 g	6750 g
componente (B)	celulosa microcristalina	3375 g	3375 g
	croscarmelosa sódica	3375 g	3375 g
	estearato de magnesio	810,0 g	810,0 g
<u>película de recubrimiento</u>			
	hipromelosa 2910	4043 g	4043 g
	óxido de titanio	450,2 g	450,2 g
	óxido férrico amarillo	9,004 g	- g
	óxido férrico rojo	- g	9,004 g
	agua purificada	40523 g	40523 g
	macrogol 6000	1842 g	1842 g
	agua purificada	16580 g	16580 g

Ejemplo 12

- 5 En un secador de granulación de lecho fluido (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 15 y la cantidad de carga que se muestra en la Tabla 16, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-7S, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio, y se mezclaron
- 10 en un tambor mezclador (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (AQUA0836SS2JII, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 10,0 mm x 5,0 mm, con o sin una línea ranurada, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso. Se pulverizó sobre el comprimido plano obtenido, una disolución de hipromelosa 2910 obtenida mediante dispersión de óxido de titanio y óxido férrico
- 15 amarillo u óxido férrico rojo, en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200, POWREX CORPORATION), y acto seguido se pulverizó sucesivamente una disolución de macrogol 6000, para proporcionar un comprimido con una película de recubrimiento que contiene 3,125 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido, un comprimido con una película de recubrimiento con una línea ranurada en ambas superficies, que contiene 6,25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido, un comprimido con una película de recubrimiento con una línea ranurada
- 20 en ambas superficies, que contiene 12,5 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido, y un comprimido con una película de recubrimiento con una línea ranurada en ambas superficies, que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

ES 2 639 854 T3

Tabla 15

dosis		3,125 mg	6,25 mg	12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>					
componente (A)	compuesto A (benzoato)	4,25 mg	8,50 mg	17,00 mg	34,00 mg
	manitol	109,45 mg	105,20 mg	96,70 mg	79,70 mg
	celulosa microcristalina	15,00 mg	15,00 mg	15,00 mg	15,00 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg
	croscarmelosa sódica	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg
	estearato de magnesio	1,80 mg	1,80 mg	1,80 mg	1,80 mg
<u>película de recubrimiento</u>					
	hipromelosa 2910	5,388 mg	5,340 mg	5,388 mg	5,340 mg
	óxido de titanio	0,60 mg	0,60 mg	0,60 mg	0,60 mg
	óxido férrico amarillo	- mg	- mg	0,012 mg	0,06 mg
	óxido férrico rojo	0,012 mg	0,06 mg	- mg	- mg
	macrogol 600	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg
	total	156,10 mg	156,10 mg	156,10 mg	156,10 mg

Tabla 16

dosis		3,125 mg	6,25 mg	12,5 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>					
componente (A)	hidroxipropilcelulosa	2025 g	2025 g	2025 g	2025 g
	agua purificada	31725 g	31725 g	31725 g	31725 g
	compuesto A (benzoato)	1913 g	3825 g	7650 g	15300 g
	manitol	49253 g	47340 g	43515 g	35865 g
	celulosa microcristalina	6750 g	6750 g	6750 g	6750 g
componente (B)	celulosa microcristalina	3375 g	3375 g	3375 g	3375 g
	croscarmelosa sódica	3375 g	3375 g	3375 g	3375 g
	estearato de magnesio	810,0 g	810,0 g	810,0 g	810,0 g
<u>película de recubrimiento</u>					
	hipromelosa 2910	4043 g	4007 g	4043 g	4007 g
	óxido de titanio	450,2 g	450,2 g	450,2 g	450,2 g
	óxido férrico amarillo	- g	- g	9,004 g	45,02 g
	óxido férrico rojo	9,004 g	45,02 g	- g	- g
	agua purificada	40523 g	40523 g	40523 g	40523 g

macrogol 600	1842 g	1842 g	1842 g	1842 g
agua purificada	16580 g	16580 g	16580 g	16580 g

Ejemplo 13

En un secador de granulación de lecho fluido (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION) se mezclaron uniformemente benzoato del compuesto A, manitol y celulosa microcristalina según la formulación de la Tabla 17, y la mezcla se granuló mediante pulverización de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron allí dentro. Los gránulos obtenidos se pulverizaron mediante un triturador powermill (P-7S, Showa Chemical Machinery) empleando una pantalla de compresión de 1,5 mmφ. Al polvo obtenido se añadió celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y croscarmelosa sódica o croscarmelosa cálcica o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, según la formulación que se muestra en la Tabla 17, y se mezclaron en un tambor mezclador (TM-15, Showa Chemical Machinery) para proporcionar gránulos para la fabricación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina de fabricación de comprimidos rotatoria (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un punzón ovalado de 9,0 mm x 5,0 mm, para proporcionar un comprimido plano de 150 mg de peso que contiene 25 mg del compuesto A (forma libre) por comprimido. En este Ejemplo no se observó ningún problema en la fabricación de comprimidos.

Tabla 17

dosis		25 mg	25 mg	25 mg
<u>comprimido plano</u>				
componente (A)	compuesto A (benzoato)	34,0 mg	34,0 mg	34,0 mg
	manitol	79,7 mg	79,7 mg	79,7 mg
	celulosa microcristalina	15,0 mg	15,0 mg	15,0 mg
	hidroxipropilcelulosa	4,5 mg	4,5 mg	4,5 mg
componente (B)	celulosa microcristalina	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg
	croscarmelosa sódica	7,5mg	- mg	- mg
	croscarmelosa cálcica	- mg	7,5 mg	- mg
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	- mg	- mg	7,5 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg	1,8 mg	1,8 mg
total		150,0 mg	150,0 mg	150,0 mg

Ejemplo Experimental 1

Se midió la dureza media de los comprimidos planos (todos los comprimidos de 12,5 mg) obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 y en el Ejemplo 3, a una presión de compresión de 10 kN. Los resultados se muestran en la Tabla A.

Tabla A

	dureza (N)
Ejemplo Comparativo 1	61,15
Ejemplo 3	129,09

Según los resultados anteriores, el comprimido de la presente invención se podría producir sin problemas de fabricación de comprimidos, y se demostró que no disminuía la dureza del comprimido.

Ejemplo Experimental 2

5 Según el Método de la Paleta de la Farmacopea Japonesa (50 rpm, 37°C, 0,01N HCl 900 mL, n=6), se midió el comportamiento de la disolución del compuesto A a partir del comprimido plano (comprimido de 12,5 mg; presión de fabricación de comprimidos de 10 kN) obtenido en el Ejemplo 3. En la Tabla B se muestran los resultados de la velocidad de disolución del fármaco después del ensayo de disolución.

Tabla B

	velocidad de disolución media $\pm$ S.D. (%)
Ejemplo 3	106,13 $\pm$ 0,29

10 A partir de los resultados mostrados anteriormente, el comprimido de la presente invención se podría producir sin problemas de fabricación, y se demostró que no producía un retraso en la disolución de un ingrediente activo farmacéuticamente.

Aplicabilidad industrial

15 La presente invención es útil para la fabricación de comprimidos de un compuesto A o una sal del mismo, y tiene ventajas porque se puede proporcionar un comprimido superior en la conformabilidad del comprimido, propiedad de disolución del ingrediente activo farmacéuticamente, y similares, sin causar un problema de fabricación de comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende los siguientes componentes (A) y (B):

5 (A) un gránulo que comprende un ingrediente activo farmacéuticamente seleccionado a partir del 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo y una sal del 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo, y celulosa microcristalina;

(B) un auxiliar de la fabricación del comprimido que comprende estearato de magnesio y celulosa microcristalina.
- 10 2. El comprimido de la reivindicación 1, en donde el contenido de la celulosa microcristalina de (A) y la celulosa microcristalina de (B) en el comprimido es 5-40% en peso y 2-20% en peso, respectivamente.
3. El comprimido de la reivindicación 1, en donde la dureza es 70-200N.
4. El comprimido de la reivindicación 1, en donde no menos del 85% del ingrediente activo farmacéuticamente, se disuelve en 15 minutos cuando el comprimido se somete a un ensayo de disolución según el
15 Método de la Paleta a 37°C, 50 rpm empleando ácido clorhídrico 0,01N o del 2º fluido (pH 6,8) de la Farmacopea Japonesa, como un ensayo de disolución.
5. El comprimido de la reivindicación 1, en donde el gránulo de (A) comprende además, manitol.
6. Un método para producir un comprimido, que comprende mezclar (A) un gránulo que comprende un ingrediente activo farmacéuticamente seleccionado a partir de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo y una sal de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-
20 dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo, y celulosa microcristalina, y (B) un auxiliar de la fabricación del comprimido que comprende estearato de magnesio y celulosa microcristalina, y a continuación la mezcla se comprime.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el contenido de la celulosa microcristalina de (A) y la celulosa microcristalina de (B) en el comprimido es 5-40% en peso y 2-20% en peso, respectivamente.
8. El método de la reivindicación 6, en donde el gránulo de (A) comprende además, manitol.
- 25 9. El comprimido de la reivindicación 1, en donde el auxiliar de la fabricación del comprimido comprende además, un disgregante.