



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 430**

51 Int. Cl.:

A61J 3/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02738759 .6**

96 Fecha de presentación : **19.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1405621**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Método para fabricar comprimidos.**

30 Prioridad: **20.06.2001 JP 2001-186433**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73 Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

72 Inventor/es: **Yamamoto, Keiichi;**
Mizukami, Yoshio y
Izutsu, Daisuke

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 430 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

Método para fabricar comprimidos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para fabricar comprimidos.

5 Antecedentes de la invención

Con el aumento del envejecimiento de la población y el cambio en los modos de vida se hace deseable desarrollar preparaciones sólidas del tipo de desintegración oral que puedan ser tomadas fácilmente, y que puedan ser tomadas prácticamente y aleatoriamente en cualquier momento y en todo lugar sin necesidad de tomar agua, manteniendo las características de manipulación adecuadas de los comprimidos.

10 Por otra parte, cuando una sustancia fisiológicamente activa es una sustancia que produce amargor, desde un punto de vista de la observancia de la administración de las medicinas, de forma deseable, el amargor se puede enmascarar con un revestimiento de esta sustancia. Además, cuando una sustancia fisiológicamente activa es una sustancia susceptible de ser degradada con un ácido, es necesario revestir la sustancia para prevenir su degradación por los ácidos gástricos y administrar de forma suficiente la sustancia a los intestinos. Para estos
15 sujetos, por lo general, se usan comprimidos y cápsulas de revestimiento.

Aunque ambos sean requerimientos inconsecuentes, como preparaciones que satisfacen estos requerimientos simultáneamente, se han desarrollados comprimidos que comprenden partículas finas revestidas previamente en la técnica anterior. Por ejemplo, el documento JP 6-502194 A (patente de Estados Unidos N°. 5 464 632) describe un comprimido multipartícula que se desintegra rápidamente caracterizado porque está presente una sustancia eficaz
20 en forma de partículas finas revestidas y otras similares. Además, el documento JP 2000-281564 A describe un comprimido oral desintegrante y que comprende partículas finas revestidas en el comprimido.

Sin embargo, en la fabricación de comprimidos que comprenden gránulos revestidos, hay un problema que, a veces, una parte de la película del revestimiento de los gránulos se rompe durante la compresión del comprimido, y hay problemas porque esto disminuye el efecto anteriormente mencionado de enmascarar el amargor, y reduce la
25 resistencia con los ácidos.

El documento de EE.UU. 4 601 866 describe un procedimiento y una máquina para hacer comprimidos en la que los gránulos, que contienen ácido acetilsalicílico, son comprimidos en comprimidos a 45+2°C y los gránulos, que contienen cloruro de papaverina, son comprimidos en comprimidos a 25+2°C.

Objetos de la invención

30 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es prevenir la ruptura de una parte de la película de revestimiento de gránulos revestidos en el momento de la compresión del comprimido en la fabricación de comprimidos que comprenden los gránulos revestidos.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han encontrado que la ruptura de la película de revestimiento de gránulos revestidos en el momento de la compresión del comprimido puede disminuir comprimiendo los gránulos a una temperatura que supera la temperatura ambiente. Por eso la presente invención es mejor.
35

Es decir, la presente invención proporciona:

(1) Un método para fabricar un comprimido, que comprende comprimir gránulos revestidos que contienen un inhibidor de la bomba de protones (IBP) que es inestable con los ácidos, en el que el IBP es un compuesto de benzimidazol o una de sus sales a una temperatura que supera la temperatura ambiente, en el que la temperatura es 25°C o más alta;
40

(2) El método de acuerdo con el susodicho (1), en el que el compuesto de benzimidazol es el lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos;

(3) El método de acuerdo con el susodicho (1), en el que los gránulos revestidos son gránulos revestidos entéricos;
45

(4) El método de acuerdo con el susodicho (3), en el que la capa de revestimiento entérico contiene una base polimérica entérica acuosa;

(5) El método de acuerdo con el susodicho (4), en el que la base polimérica entérica acuosa es un copolímero metacrílico;

(6) El método de acuerdo con el susodicho (1), en el que la temperatura que supera la temperatura ambiente es una temperatura de 25°C a 50°C;
50

(7) El método de acuerdo con el susodicho (1), en el que la temperatura que supera la temperatura ambiente es una temperatura de 25°C a 40°C;

(8) El método de acuerdo con el susodicho (1), en el que el comprimido es un comprimido oral desintegrante;
55

(9) Un método de acuerdo con (1) en el que el comprimido es un comprimido oral desintegrante, y los gránulos revestidos son gránulos revestidos entéricos;

(10) El método de acuerdo con el susodicho (9), en el que la máquina de compresión de comprimidos se calienta;

5 (11) El método de acuerdo con el susodicho (10), en el que la máquina de compresión de comprimidos es una máquina de compresión de comprimidos rotatoria, y la compresión se realiza después de que la mesa de giro rotatoria sea calentada;

10 (12) Un comprimido obtenible revistiendo una composición que contiene un IBP fisiológicamente activo, en el que el IBP es un compuesto de benzimidazol o una de sus sales con una capa de revestimiento, añadiendo el(los) aditivo(s) a los gránulos revestidos resultantes, calentando la mezcla de los gránulos revestidos y el(los) aditivo(s) a una temperatura que supera la temperatura ambiente, en el que dicha temperatura es 25°C o más alta y que comprende la mezcla;

(13) El comprimido de acuerdo con el susodicho (12), en el que el compuesto de benzimidazol es inestable con los ácidos;

15 (14) El comprimido de acuerdo con el susodicho (13), en el que el compuesto de benzimidazol es el lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos;

(15) Un comprimido de acuerdo con (12), obtenido por el método de acuerdo con el susodicho (1);

(16) Un comprimido de acuerdo con (12), en el que su porcentaje disuelto en la etapa ácida es mejor por comprimir el comprimido con calentamiento;

20 (17) Un comprimido de acuerdo con (12), en el que su dureza es mayor por comprimir el comprimido con calentamiento;

(18) Un comprimido de acuerdo con (12) que comprende gránulos revestidos, en el que la ruptura de la película de revestimiento de los gránulos revestidos disminuye por comprimir el comprimido con calentamiento;

25 (19) Un comprimido de acuerdo con (12) que comprende gránulos revestidos, en el que su porcentaje disuelto en la etapa ácida es de aproximadamente el 10 % o menos, su dureza es mejor y la ruptura de la película de revestimiento de los gránulos revestidos disminuye;

30 (20) El uso de gránulos revestidos entéricos que comprenden un IBP fisiológicamente activo, en el que el IBP es un compuesto de benzimidazol o una de sus sales que es inestable con los ácidos, y que se calienta a una temperatura que supera la temperatura ambiente, para fabricar un comprimido que tiene mejor resistencia con los ácidos, en el que dicha temperatura es 25°C o más alta.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una configuración esquemática de una máquina de compresión de comprimidos rotatoria que es una realización del aparato de compresión de comprimidos usado en la presente invención.

35 La figura 2 ilustra un diagrama de bloques esquemático para controlar un dispositivo calentador del aparato de la figura 1.

La figura 3 ilustra un programa para accionar el dispositivo calentador de la figura 2.

Descripción detallada de la invención

40 Como se usa en este documento, "gránulos revestidos" significa que los gránulos objeto que se revisten han sido revestidos por un agente de revestimiento. En esta invención, "revestido" incluye no sólo el caso en el que el objeto (gránulos) que se reviste está completamente revestido, sino también el caso en el que se expone una parte del objeto.

La "sustancia fisiológicamente activa" contenida en los "gránulos" es un inhibidor de la bomba de protones (IBP), que es inestable con los ácidos, en el que el IBP es un compuesto de benzimidazol o una de sus sales.

45 La "sustancia fisiológicamente activa" puede ser cualquier sustancia en la forma de sólidos, polvos, cristales, aceites y soluciones. Estas sustancias fisiológicamente activas pueden ser cualquiera de compuestos libres y sus sales. Además, pueden ser compuestos racémicos o compuestos ópticamente activos. Además, pueden ser sus profármacos.

Los ejemplos de IBP son el lansoprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol (incluyendo los isómeros activos ópticos respectivos).

50 En la presente invención, los ingredientes farmacéuticos que son particularmente y preferiblemente usados son benzimidazoles, tales como el lansoprazol.

Además, se pueden incorporar dos o más clases de estos ingredientes farmacéuticos a la preparación sólida que se desintegra rápidamente de la presente invención.

Los ingredientes farmacéuticos se pueden diluir con diluyentes generalmente usados en los campos médico y alimenticio. Además, pueden ser aquellos sometidos al procedimiento de enmascarar el amargor de los ingredientes farmacéuticos.

5 Los susodichos ingredientes farmacéuticos se usan en una cantidad de, por ejemplo, 0,01 a 90 partes en peso, preferiblemente de 0,02 a 50 partes en peso, más preferiblemente de 0,05 a 30 partes en peso basado en 100 partes en peso de la preparación sólida.

10 Como la susodicha "sustancia fisiológicamente activa que es inestable con los ácidos", hay compuestos que se vuelven inestables en una región ácida y/o son inactivados con un ácido (particularmente, ingredientes farmacéuticos). Dichos compuestos son IBP, en el que los IBP son compuestos de benzimidazol que tienen actividad antiulcerativa o sus sales (incluyendo compuestos racémicos e isómeros ópticamente activos) (p.ej., lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, perprazol, leminoprazol, TU-199). Entre ellos, los IBP preferidos son el lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol y los IBP particularmente preferidos son el lansoprazol y su isómero ópticamente activo. Como el isómero ópticamente activo del lansoprazol, el isómero R es particularmente preferible. Además, los ejemplos de IBP incluyen el tenatoprazol.

15 Los "gránulos" pueden contener agentes aglomerantes, lubricantes, excipientes, etc., que se usan en la fabricación de las siguientes preparaciones generales, además de la sustancia fisiológicamente activa. Las cantidades de estos que se usan son las que se usan en la fabricación de las preparaciones generales. Cuando la sustancia fisiológicamente activa es una "sustancia fisiológicamente activa que es inestable con los ácidos", es preferible incorporar una sal inorgánica básica en los gránulos a fin de estabilizar la sustancia fisiológicamente activa en las preparaciones. Los ejemplos de la "sal inorgánica básica" incluyen sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio ((p.ej., carbonato de sodio, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio molido, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc.), y otros similares.

25 Los "gránulos" no están particularmente limitados siempre que tengan formas granulares. Pueden tener núcleos o no. Además, cuando los gránulos tienen núcleos, los núcleos pueden contener, o no, la sustancia fisiológicamente activa. El diámetro de las partículas de los gránulos puede estar determinado de acuerdo con el de los gránulos revestidos deseados. Los gránulos pueden prepararse por un método común o un método similar de acuerdo con su forma particular.

Cuando los gránulos no tienen núcleos, pueden prepararse por un método de granulación común.

30 Como "método de granulación", hay métodos de granulación por precipitación ((p.ej., un método de granulación centrífugo por precipitación), métodos de granulación fluidizado ((p.ej., granulación en lecho fluidizado por precipitación, granulación fluidizada, etc.), métodos de granulación por agitación, y otros similares. Entre ellos, es preferible el método de granulación fluidizada. En particular, es preferible el método de granulación en lecho fluidizado por precipitación.

35 Los ejemplos del método de granulación por precipitación incluyen el método que usa el "aparato CF" fabricado por Freund. Los ejemplos del método de granulación en lecho fluidizado por precipitación incluyen el método que usa "Spiralflow", "Multiplex" fabricado por Powrex, o "Newmalme" fabricado por Fujipowdal. El método de pulverización de la mezcla puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con una clase particular de aparatos de granulación, y puede ser cualquiera de un sistema de pulverización superior, un sistema de pulverización de fondo, un sistema de pulverización tangencial, etc. Entre ellos, el sistema de pulverización tangencial es el preferible.

40 Por otra parte, los gránulos que tienen núcleos se pueden preparar revistiendo los núcleos con una sustancia fisiológicamente activa por un método común.

45 Por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento JP 5-092918 A (método de revestimiento), los gránulos se pueden preparar revistiendo núcleos que contienen celulosa cristalina y lactosa con una sustancia fisiológicamente activa que es inestable con ácidos y, si es necesario, una sal inorgánica básica, un aglomerante, un lubricante, un excipiente, un polímero soluble en agua, etc. (de aquí en adelante en este documento, a veces, es abreviado como la capa revestida), y otros similares.

50 El diámetro de partículas promedio de los "núcleos" es de aproximadamente 40 a 350 μm , preferiblemente aproximadamente de 50 a 250 μm , más preferiblemente aproximadamente de 100 a 250 μm , particularmente preferiblemente aproximadamente de 100 a 200 μm . Los ejemplos de núcleos que tienen un diámetro de partículas promedio incluyen partículas, el 100 % de las cuales pasa a través de un tamiz No. 50 (300 μm), y en el que las partículas que permanecen en No. 60 (250 μm) suponen aproximadamente el 5 % p/p o menos del todo, y las partículas que pasan a través del No. 282 (53 μm) suponen aproximadamente el 10 % p/p o menos del todo. El volumen específico de los "núcleos" es 5 ml/g o menos, preferiblemente 4 ml/g o menos, más preferiblemente 3 ml/g o menos.

55 Los ejemplos de "núcleos" incluyen (1) un producto granulado esférico de celulosa cristalina y lactosa, (2) un producto granulado esférico de 150-250 μm de celulosa cristalina (fabricado por la industria Química Asahi Co., Ltd., Avicel SP), (3) un producto granulado de agitación de 50-250 μm que contiene lactosa (9 partes) y almidón α (1 parte), (4) 250 μm o menos de partículas finamente divididas obtenidas clasificando los gránulos esféricos de
60 celulosa microcristalina descritos en el documento JP 61-213201 A, (5) productos procesados, tales como ceras que

se forman como esferas por enfriamiento por pulverización o granulación por enfriamiento de fundido, (6) un producto procesado, tal como un producto de cuentas de gelatina de un componente aceitoso, (7) silicato de calcio, (8) almidón, (9) partículas porosas de quitina, celulosa, quitosán, etc., y (10) un producto a granel tal como un sager granulado, lactosa cristalina, celulosa cristalina, cloruro de sodio, etc., y sus productos de preparación procesados. Además, estos núcleos se pueden preparar por un método de molienda común o un método de granulación, y pasarlos por un tamiz para preparar partículas que tienen el diámetro de partículas deseado.

Los ejemplos del "producto granulado esférico de celulosa cristalina y lactosa" incluyen (i) un producto granulado esférico de 100-200 μm que contiene celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (p.ej., Nonparel 105 (70-140) (diámetro de partículas de 100 a 200 μm), fabricado por Freund) (ii) un producto granulado esférico de 150-250 μm que contiene celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (p.ej., Nonparel NP-7:3, fabricado por Freund), (iii) un producto granulado esférico de 100-200 μm que contiene celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) (p.ej., Nonparel 105T (70-140) (diámetro de partículas de 100 a 200 μm), fabricado por Freund) etc.], (iv) un producto granulado esférico de 150-250 μm que contiene celulosa cristalina (5 partes) y lactosa (5 partes) [p.ej., Nonparel NP-5:5, fabricado por Freund] y otros similares.

A fin de preparar una preparación, que sea excelente en su solubilidad, manteniendo la resistencia adecuada, los ejemplos preferidos de los "núcleos" incluyen un producto granulado esférico que contiene celulosa cristalina y lactosa, más preferiblemente un producto granulado esférico que contiene celulosa cristalina y lactosa (conteniendo aproximadamente 50 % en peso o más de lactosa). El producto preferido contiene celulosa cristalina en una cantidad de aproximadamente 20 a 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 40 a 50 % en peso y lactosa en una cantidad de aproximadamente 50 a 80 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 50 a 60 % en peso.

Como núcleos usados en la presente invención, es preferible un producto granulado esférico de celulosa cristalina y lactosa, y también es preferible un producto granulado esférico de 100-200 μm que contiene celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes).

Los "núcleos" pueden contener una sustancia fisiológicamente activa, tales como los ingredientes farmacéuticos anteriormente mencionados. Sin embargo, ya que la capa de revestimiento que contiene la sustancia fisiológicamente activa puede controlar la liberación de la sustancia fisiológicamente activa, los núcleos pueden no contener ninguna sustancia fisiológicamente activa.

Los "núcleos" pueden ser partículas finas y, a fin de disminuir la variación en el revestimiento, es preferible que los núcleos sean tan uniformemente esféricos como sea posible.

Revestiendo los gránulos así obtenidos con un agente de revestimiento por un método común, son obtenidos los "gránulos revestidos". Los ejemplos del agente de revestimiento incluyen polímeros entéricos (p.ej., acetato ftalato de celulosa, ácido metacrílico (de aquí en adelante en este documento, denominado ácido metacrílico) copolímero L, copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L30D-55 (nombre comercial: fabricado por Rohm), copolímero S de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, Colicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), Polikid PA30 (nombre comercial: fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) etc.], carboximetilcelulosa, goma laca, copolímero de ácido metacrílico [(p.ej., Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.], citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, aceite de ricino, etc.), polímeros solubles en el estómago (p.ej., acetal dietilaminoacetato de polivinilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, etc.), polímeros solubles en agua (p.ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), polímeros ligeramente solubles ((p.ej., etilcelulosa, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de de acrilato-metilo metacrilato de etilo, etc.), ceras y otros similares. Éstos se pueden usar solos, o dos o más de ellos pueden usarse mezclándolos.

Como agente de revestimiento preferido para el revestimiento entérico, hay agentes de revestimiento que contienen una base polimérica entérica acuosa, tal como el acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante en este documento, descrito como el CV 55), acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico [(p.ej., Eudragit L30D-55, Colicoat MAE30DP, Polykid PA30, etc.], carboximetilcelulosa, goma laca, y otros similares son preferibles. La base polimérica entérica acuosa preferible es un copolímero de ácido metacrílico.

La capa de revestimiento puede estar compuesta de múltiples capas. Por ejemplo, hay un método para revestir gránulos con una capa de revestimiento entérica que contiene un copolímero de ácido metacrílico y polietilenglicol, para revestir los gránulos consiguientes con una capa de revestimiento entérica que contiene un copolímero de ácido metacrílico y citrato de trietilo y para revestir además los gránulos consiguientes con una capa de revestimiento entérica que contiene un copolímero de ácido metacrílico y polietilenglicol. Además, por ejemplo, a fin de mejorar la resistencia del comprimido, se puede sobrerrevestir una capa de revestimiento entérica de un alcohol de azúcar soluble en agua, tal como manitol y otros similares.

Preferiblemente, la capa de revestimiento entérica es un revestimiento de 10 a 100 μm , preferiblemente de 20 a 70 μm , más preferiblemente de 30 a 50 μm de espesor, que reviste la superficie entera de una composición que contiene la sustancia fisiológicamente activa. Por lo tanto, cuando el diámetro de partícula de los gránulos revestidos es más pequeño, el % en peso de la capa de revestimiento entérica ocupada en los gránulos revestidos enteros se

vuelve más grande. Por lo general, la capa de revestimiento entérica tiene del 20 al 90 % en peso, preferiblemente del 30 al 70 % en peso, más preferiblemente del 50 al 70 % en peso basado en los gránulos revestidos enteros.

El diámetro de partículas de los gránulos revestidos no es particularmente limitado, pero son preferibles gránulos finos o gránulos o, en caso de un comprimido oral desintegrante rápidamente, su diámetro de partículas promedio es aproximadamente 400 μm o menos para evitar una sensación áspera y granulosa. El diámetro de partículas promedio preferido es de 200 a 400 μm , y otro diámetro de partículas promedio preferido es de 300 a 400 μm .

Como "gránulos revestidos", los gránulos finos descritos en el documento JP 2000-281564 A y el documento JP 2000-103731 A son particularmente preferibles.

En el método para fabricar un comprimido de la presente invención, se pueden comprimir los gránulos revestidos solos, aunque preferiblemente, se mezclan los gránulos revestidos y el(los) aditivo(s), después de comprimir. En este momento, el(los) aditivo(s) se pueden granular de antemano, después de mezclar. Como aditivos, se pueden usar los usados en la fabricación de preparaciones generales, y las cantidades de estos que se añaden son las usadas en la fabricación de preparaciones generales.

Como "aditivo(s)" que se usa(n), están, por ejemplo, el alcohol de azúcar soluble en agua, la celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y otros similares y, Además, el(los) aditivo(s) que se usan incluyen agentes aglomerantes, acidulantes, agentes espumantes, dulcificantes artificiales, aromatizantes, lubricantes, colorantes, estabilizadores, excipientes, desintegrantes y otros similares.

Un "alcohol de azúcar soluble en agua" significa un alcohol de azúcar que requiere que menos de 30 ml del agua lo disuelvan, cuando se añade 1 g de alcohol de azúcar al agua, y el alcohol de azúcar se disuelve aproximadamente a los 30 minutos agitando fuertemente a 20°C durante 30 segundos cada 5 minutos.

Los ejemplos de "alcohol de azúcar soluble en agua" incluyen sorbitol, manitol, malitol, el producto sacarificado de almidón reducido, xilitol, palatinosa reducida, eritritol y otros similares. Éstos se pueden usar mezclando dos o más clases de estos en una proporción apropiada.

Los ejemplos de "alcohol de azúcar soluble en agua" incluyen preferiblemente manitol, xilitol y eritritol, preferiblemente además manitol y eritritol, particularmente preferiblemente es el manitol. El eritritol que se usa por lo general es el que es producido por la fermentación con levadura, etc., usando glucosa como materia prima y que tiene un tamaño de partículas de 50 de malla o más pequeño. Dicho eritritol está disponible como un producto comercial [Nikenkagaku (K.K.) etc.].

En el caso de un agente oral desintegrante, a fin de obtener la fuerza de preparación suficiente y una propiedad oral desintegrante suficiente, el "alcohol de azúcar soluble en agua" se usa por lo general en una cantidad de aproximadamente 5 a 97 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20 a 80 partes en peso basado en 100 partes en peso de los aditivos totales.

En el caso del manitol o del eritritol, deseablemente, éste puede estar contenido por lo general en aproximadamente 5 a 90 partes en peso, preferiblemente aproximadamente de 10 a 80 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20 a 80 partes en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 50 a 80 partes en peso basado en 100 partes en peso de los aditivos totales.

La "celulosa cristalina" no está expresamente limitada, por lo que, se obtiene parcialmente despolimerizando y purificando una celulosa. Además, la celulosa cristalina incluye la celulosa llamada celulosa microcristalina. Los ejemplos de celulosa cristalina incluyen el Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina-carmelosa de sodio), y otros similares. Los ejemplos preferibles de estos incluyen el Ceolus KG 801 denominado Avicel altamente compactible. Estas celulosas cristalinas se pueden usar solas, o en combinación de dos o más de estas. Estas celulosas cristalinas están disponibles como productos comerciales [fabricados por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.].

La celulosa cristalina puede ser incorporada en aproximadamente de 3 a 50 partes en peso, preferiblemente aproximadamente de 5 a 40 partes en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a 20 partes en peso basado en 100 partes en peso de los aditivos totales.

La "hidroxipropilcelulosa poco sustituida" significa una hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo hidroxipropoxilo (de aquí en adelante en este documento, a veces, abreviado como el contenido del grupo HPC) en la hidroxipropilcelulosa es de aproximadamente 5,0 a 9,9 % en peso, entre otras cosas, la hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo HPC es de aproximadamente 5,0 a 7,0 % en peso, la hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo HPC es de aproximadamente 7,0 a 9,9 % en peso, etc.

Los ejemplos de hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo HPC es de aproximadamente 7,0 a 9,9 % incluyen LH-22, LH-32 y sus mezclas, y éstos están disponibles como productos comerciales [fabricados por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]. O bien, se pueden preparar por un método común, por ejemplo, el método descrito en el documento JP 57-53100 B descrito más adelante en este documento, o un método similar.

Los ejemplos de hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo HPC es de aproximadamente 5,0 a 7,0 % incluyen LH-23, LH.33 y sus mezclas descritas en los Ejemplos de Referencia más adelante en este

documento. Éstos se pueden preparar por un método común, por ejemplo, el método descrito en el documento JP 57-53100 B, o un método similar.

El diámetro de partículas de la "hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo hidroxipropoxilo es de 5,0 a 7,0 % en peso" es, por ejemplo, aproximadamente de 5 a 60 μm , preferiblemente de aproximadamente 7 a 50 μm , más preferiblemente de aproximadamente 10 a 40 μm como el diámetro de partículas promedio.

Entre tal intervalo, cuando se usa el L-HPC que tiene un diámetro de partículas relativamente grande (p.ej., el L-HPC que tiene un diámetro de partículas promedio de aproximadamente 26 a 40 μm), se puede preparar una preparación con excelentes propiedades desintegrantes. Por otra parte, cuando se usa el L-HPC que tiene un diámetro de partículas relativamente pequeño (p.ej., el L-HPC que tiene un diámetro de partículas promedio de aproximadamente 10 a 25 μm), se puede preparar una preparación con una excelente resistencia de preparación. Por lo tanto, se puede seleccionar un diámetro de partículas de L-HPC apropiadamente de acuerdo con las propiedades de la preparación deseada.

En el caso de los comprimidos orales desintegrantes, a fin de obtener suficientes propiedades orales desintegrantes y resistencias de preparación suficientes, se usa la hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo HPC es de 5,0 a 7,0 % en peso o la hidroxipropilcelulosa poco sustituida en la cual el contenido del grupo HPC es de 7,0 a 9,9 % por lo general en aproximadamente de 3 a 50 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a 40 partes en peso, más preferiblemente de 5 a 20 partes en peso basado en 100 partes en peso de los aditivos totales.

Los ejemplos de "aglomerantes" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón α , polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y otros similares. Cuando se usa celulosa cristalina como aglomerante, se puede obtener una preparación sólida que tiene además una resistencia de preparación más alta, manteniendo excelentes propiedades orales desintegrantes.

Los ejemplos de "acidulante" incluyen ácido cítrico (anhídrido de ácido cítrico), ácido tartárico, ácido málico y otros similares.

Los ejemplos de "agente espumante" incluyen bicarbonato sódico y otros similares.

El ejemplo de "dulcificante artificial" incluye sodio azucarado, glicirrizona dipotasio, aspartamo, estevia, somatina y otros similares.

El "aromatizante" puede ser sintético y natural, y sus ejemplos incluyen limón, lima, naranja, mentol, fresa y otros similares.

Los ejemplos de "lubricante" incluyen estearato de magnesio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico y otros similares.

Los ejemplos de "colorantes" incluyen pigmentos comestibles, tales como Amarillo comestible No 5, Rojo comestible No 2, y Azul comestible No 2; pigmentos de lago comestibles; óxido de hierro rojo; y otros similares.

Los ejemplos de "agentes estabilizantes" incluyen las sales inorgánicas básicas anteriormente mencionadas y otros similares.

Los ejemplos de "excipientes" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico ligero, dióxido de titanio y otros similares.

Como "agentes desintegrantes", se pueden usar agentes desintegrantes que se usan convencionalmente en el campo farmacéutico, y cuyos ejemplos incluyen (1) crospovidona, (2) agentes desintegrantes denominado agente de superdesintegración, tal como la croscarmelosa de sodio (FMC-fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), y carmelosa de calcio (Gotokuyakuhin), (3) carboximetilalmidón de sodio (p.ej., fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) hidroxipropilcelulosa poco sustituida (p.ej., fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) almidón de maíz, y otros similares. Un agente desintegrante particularmente preferible es, por ejemplo, la crospovidona.

La "crospovidona" puede ser cualquiera de los polímeros reticulados que tienen el nombre químico homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona incluyendo los llamados polivinil-polipirrodiona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y sus ejemplos incluyen Corridone CL (fabricado por BASF), Polyplasdone XL (fabricado por ISP), Polyplasdone XL-10 (fabricado por ISP), Polyplasdone INF-10 (fabricado por ISP), y otros similares. Por lo general, su peso molecular es mayor que 1 000 000.

Estos reactivos desintegrantes se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más de estos. Por ejemplo, la crospovidona se puede usar sola, o en una combinación de crospovidona y otro agente desintegrante.

Dicho reactivo desintegrante está contenido por lo general en una cantidad de 1 a 15 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 3 a 7 partes en peso basado en 100 partes en peso de los aditivos totales en un comprimido oral desintegrante.

El método para fabricar un comprimido de la presente invención se caracteriza porque son comprimidos gránulos revestidos a una temperatura que supera la temperatura ambiente. En la presente memoria descriptiva, a veces, la

compresión de un polvo de materia prima o de los gránulos calentados a una temperatura que supera la temperatura ambiente como tal, se denomina simplemente "compresión con calentamiento". La "temperatura ambiente" usada en este documento se refiere a la temperatura de un cuarto en el cual es realizada una compresión para la fabricación de un comprimido normal, y la temperatura por lo general se refiere a de aproximadamente 20°C a aproximadamente 23°C. Es decir una "temperatura que supera la temperatura ambiente" se refiere a una temperatura que supera esta temperatura, y el límite más bajo puede ser preferiblemente aproximadamente 25°C. La temperatura varía de acuerdo con el agente de revestimiento, el polvo de la materia prima o los gránulos y otros similares que se usen, pero por lo general la temperatura es preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C. La temperatura puede ser cambiada de acuerdo con la calidad del comprimido deseado. Por ejemplo, cuando el porcentaje disuelto en la etapa ácida del comprimido obtenido por el método actual excede el valor numérico deseado, es suficiente con aumentar la temperatura de los gránulos revestidos.

El método para llevar la temperatura de los gránulos revestidos a una temperatura que supere la temperatura ambiente no está particularmente limitado. Por ejemplo, los gránulos revestidos pueden ser calentados directamente con un calentador de infrarrojos sin contacto o con aire caliente, un calentador de resistencia de contacto, o similares. O bien, los gránulos revestidos pueden ser calentados indirectamente por un método de calentamiento con una máquina de compresión entera o una parte de una máquina de compresión con la cual los gránulos revestidos entran en contacto (p.ej., una mesa de giro (haciendo girar el disco) de una máquina de compresión rotatoria), un método de calentamiento de una pequeña cámara en la cual se dispone de una máquina de compresión, o un método de calentamiento de una pequeña cámara que cubre parcialmente un mortero y una mano de mortero para la compresión y una parte de alimentación de los gránulos. El calentamiento de una pequeña cámara se puede realizar, por ejemplo, suministrando aire caliente. O bien, pueden ser calentados ambos los gránulos revestidos y la máquina de compresión o una parte de ésta, o los gránulos revestidos y la pequeña cámara en la cual los gránulos están colocados. Cuando los gránulos revestidos que se someten a la compresión o una parte o toda la máquina de compresión son calentados, generalmente es preferible calentar la parte con la cual los gránulos revestidos directamente entran en contacto ((p.ej., haciendo girar el disco, la mano de mortero) de una manera sin contacto. Sin embargo, la parte con la cual los gránulos revestidos no entran en contacto directamente también es calentada con eficacia con un calentador de resistencia de contacto. La parte con la cual los gránulos revestidos no entran en contacto directamente significa la parte trasera del disco rotativo, el sostenedor manual superior, el sostenedor manual inferior o similar. O bien, la máquina de compresión puede ser calentada haciendo funcionar la máquina de compresión de antemano en un estado descargado. Además, si una temperatura de una máquina de compresión es elevada por una operación continua y, al mismo tiempo, una máquina de compresión se somete a la influencia de una temperatura externa, es preferible ajustar la temperatura de la máquina de compresión a la temperatura anteriormente mencionada disponiendo apropiadamente de un sensor en la máquina de compresión o en la pequeña cámara en la cual la máquina está colocada.

Como aparato para fabricar dicho comprimido, se puede usar cualquier aparato que fabrique los comprimidos provisto de una parte de control de temperaturas para mantener la temperatura de los gránulos revestidos que se comprimen a una temperatura predeterminada y, por ejemplo, el siguiente aparato es adecuado.

Una realización adecuada de la presente invención será ilustrada haciendo referencia a los dibujos adjuntos. La fig. 1 ilustra una configuración esquemática de una máquina de compresión de comprimidos rotatoria 1 que es una realización del aparato de compresión de comprimidos usado en la presente invención. Sin embargo, el aparato de compresión de comprimidos de la presente invención no está limitado a esta máquina de compresión rotatoria. La máquina de compresión 1 tiene una cámara de compresión (carcasa) 2 que está construida combinando materiales de placa transparentes. En la cámara de compresión 2, se dispone de un eje de giro vertical 4 que se une impulsando al motor 3. El eje rotativo sostiene a una mesa de giro 5, y el eje rotativo 4 y la mesa de giro 5 se hacen girar a una velocidad fija en una dirección predeterminada según la impulsión del motor 3.

En la mesa de giro 5, las células de compresión plural (morteros) 6 que penetran a través de la mesa de giro 5 y que se extienden paralelas con el eje rotativo 4 están formadas a intervalos en un círculo de un radio predeterminado que tiene un centro del eje rotativo 4. Debajo de cada célula de compresión 6, se dispone de una vara de compresión inferior (mano de mortero) 7 con una parte superior de aproximadamente el mismo diámetro externo que el diámetro interno de esta célula de compresión 6. Cada vara de compresión inferior 7 está sujeta por un mecanismo de arriba a abajo (no mostrado) que gira con la rotación del eje rotativo 4, y se mueve entre la posición más baja (una posición en la cual la parte del extremo superior de una vara está más baja dentro de la célula de compresión) y la posición más elevada (la posición en la cual la parte del extremo superior de una vara es proyectada hacia arriba de una célula de compresión), durante una vuelta de la mesa de giro 5, de acuerdo con la posición de la rotación, y según la impulsión del motor 3.

Por encima de cada célula de compresión 6, se dispone una vara de compresión superior (mano de mortero 8). Cada vara de compresión superior 8 se sujeta con un mecanismo de arriba a abajo (no mostrado) que gira con la rotación del eje rotativo 4, y se mueve entre la posición más baja (una posición en la cual la parte de la parte inferior de una vara es la más baja de la célula de compresión) y la posición más elevada (una posición en la cual la parte de la parte inferior de la vara es subida hacia arriba desde la compresión de la cáscara), durante una vuelta de la mesa de giro 5, de acuerdo con la posición de rotación, y de acuerdo con la impulsión del motor 3. Además, la parte del extremo inferior de cada vara de compresión superior 8 tiene aproximadamente el mismo diámetro externo que

el diámetro interno de la célula de compresión 6, y puede presionar el polvo que se comprime desde direcciones superiores e inferiores para moldear el comprimido en la célula de compresión 6, junto con la parte del extremo superior de la vara de compresión inferior 7.

5 Para alimentar el polvo que se comprime a cada célula de compresión 6 y rellenar el polvo en la célula, la máquina de compresión 1 está provista además de un aparato de alimentación de polvo 9. Por ejemplo, este aparato de alimentación de polvo 1 está provisto de una tolva de alimentación de polvo 10 que suministra por gravedad un polvo en la mesa de giro 5, y un alimentador 11 que guía el polvo que se suprime que ha sido suministrado desde esta tolva 10 a la mesa de giro 5, a cada célula de compresión 6.

10 De acuerdo con la máquina de compresión 1 que se proporciona con dicha configuración, el polvo que se comprime se suministra por gravedad desde la tolva 11 en la mesa de giro 5. El polvo en la mesa de giro 5 es introducido en cada célula de compresión 6 por el alimentador 11, según la rotación de esta mesa de giro 5. Mientras que el polvo se rellena en la célula de compresión 6, la vara de compresión inferior 7 está en la posición más baja, por lo cual, la cantidad predeterminada del polvo se rellena en cada célula de compresión 6. Después, la parte del extremo inferior de la vara de compresión superior 8 es insertada en la célula de compresión 6 con una cantidad predeterminada de un polvo relleno en ésta, desde la dirección superior. Al mismo tiempo, la vara de compresión inferior 7 es elevada. Por consiguiente, el polvo en la célula de compresión 6 se comprime entre la vara de compresión inferior 7 y la vara de compresión superior 8 y se moldea en el comprimido. Después de moldear el comprimido, la vara de compresión superior 8 se suelta hacia arriba de la célula de compresión 6. Y, el comprimido moldeado se empuja desde la célula de compresión 6 por la elevación de la vara de compresión inferior 7, y se recupera en una bandeja (no mostrada) proporcionada en la periferia externa de la mesa de giro 5.

20 A continuación será ilustrado el aparato para calentar la máquina de compresión 1. El aparato calentador 12 mantiene el polvo que se comprime (la mezcla de polvos del fármaco principal granular fino y el polvo del excipiente) a una temperatura predeterminada o en un intervalo predeterminado de temperaturas antes o durante la fabricación del comprimido con la máquina de compresión 1. Para este fin, en esta realización, el aparato calentador 12 está provisto con un calentador de aire caliente 13 y un calentador de radiación (calentadores del tipo contacto y del tipo no contacto) 14. El calentador de aire caliente 13 está provisto con un generador de aire caliente 15, un conducto de suministro de aire de aislamiento 16 que dirige el aire caliente generado en este generador de aire caliente 15 a la cámara de compresión 2, y un conducto de evacuación 17 para introducir el aire en la cámara de compresión 2 al exterior. Por otra parte, el calentador de radiación 14 tiene uno o varios calentadores del tipo de no contacto (p.ej. un calentador de infrarrojos 18a) que está(n) dispuesto(n) en el interior de la cámara de compresión 2, particularmente, en los alrededores de la mesa de giro 5 sin entrar en contacto con la mesa de giro, y un calentador de tipo de contacto ((p.ej., un calentador de resistencia 18b) proporcionado en contacto con una parte oculta o una superficie periférica externa de la mesa de giro 5. Es preferible que éstos calentadores del tipo de no contacto 18a y el calentador de tipo contacto 18b sean desmontables, y pueden ser quitados de la cámara de compresión 2 cuando no sean necesarios.

35 Para controlar el aparato calentador 12, se disponen varios detectores de temperaturas plurales 19 (de 19a a 19e) en la cámara de compresión 2. Como una posición en la cual está dispuesto el detector de temperaturas 19, por ejemplo, es preferible uno o varios sitios de las superficies de la mesa de giro 5, la tolva 10, el conducto de suministro de aire 16 y el conducto de evacuación 17 o las cercanías de este. Sin embargo, la posición en la cual el detector de temperaturas se dispone no está limitada a sitios específicos por lo que la temperatura del polvo que se comprime o la temperatura de la mesa de giro 5 puede ser detectada directamente o indirectamente.

40 Como se muestra en la Fig. 2, la parte controladora del calentamiento 20 que controla el aparato calentador 12 está eléctricamente conectada con el generador de aire caliente anteriormente mencionado 15, los aparatos de calentamiento 12 tales como el calentador de infrarrojos del tipo de no contacto 18a y el calentador de resistencia del tipo de contacto 18b, diversos detectores de temperaturas 19, la parte controladora del motor que impulsa la máquina de compresión 21 y el interruptor de alimentación 22.

45 La parte controladora del calentamiento 20 así construida se hace funcionar según el programa mostrado en la Fig. 3. Este programa es una subrutina de un programa principal que maneja toda la máquina de compresión 1, y es ejecutado repetidamente en un tiempo fijo que es puesto en el temporizador por el programa principal. Específicamente, la parte controladora del calentamiento 20 determina primero si el interruptor de alimentación 22 está encendido o no (ST 1). Cuando el interruptor de alimentación 22 está apagado, el programa está listo. Cuando el interruptor de alimentación 22 está encendido, se determina si la temperatura de detección t del detector de temperaturas 19 supera la temperatura estándar predeterminada α o no (ST 2).

50 La temperatura estándar α varía de acuerdo con el sitio de detección (objeto) del detector de temperaturas 19, y puede ponerse de acuerdo con esto en cada sensor. Por ejemplo, cuando el detector de temperaturas 19 detecta una temperatura ambiental (temperatura ambiente) de la cámara de compresión 2, la temperatura estándar α se pone, por ejemplo, a 25°C. Sin embargo, la temperatura estándar no está limitada con aquel valor, pero, por ejemplo, puede ponerse en un valor adecuado en un intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C. Por otra parte, cuando el detector de temperaturas 19 detecta una temperatura de la superficie de la mesa de giro 5 o una temperatura de un sitio con la cual el polvo que se comprime entra en contacto, la temperatura estándar se pone en un valor arbitrario de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C.

5 Cuando la temperatura de detección t no es más alta que la temperatura estándar, el aparato calentador 12 se enciende (ST 3), y la impulsión del motor 3 es prohibida por la parte controladora del motor de impulsión de la máquina de compresión 21 (ST 4). Por consiguiente, hasta que la temperatura del polvo que se comprime antes de la compresión no sea menor que la temperatura estándar, el aparato de compresión no estará listo. Por otra parte, cuando el polvo que se comprime es calentado suficientemente por el aparato calentador 12 y la temperatura de detección " t " excede la temperatura estándar, el aparato calentador 12 está apagado (ST 5), y la impulsión del motor 3 es permitida por la parte controladora del motor de impulsión de la máquina de compresión 21 (ST 6).

10 Además, la temperatura puede ser controlada según la salida del sensor también durante la compresión. Sin embargo, durante la compresión, cuando la temperatura del polvo que se comprime se puede mantener a no menos que la temperatura estándar predeterminada por el calor producido en el aparato, el control de la temperatura límite inferior no es necesario después de la iniciación de la compresión.

15 El comprimido de la presente invención se puede preparar por un método convencional en el campo farmacéutico salvo cuando se compriman gránulos revestidos a una temperatura que supera la temperatura ambiente. Por ejemplo, hay un método para mezclar gránulos revestidos, opcionalmente, aditivo(s) y agua, comprimiendo la mezcla y, opcionalmente, secándola.

La "mezcla" se realiza por algún método de mezcla generalmente usado, tal como la mezcla común, amasamiento, granulación, etc. La "mezcla" se realiza usando un aparato, tal como un granulador vertical VG10 (fabricado por Powlech), amasadora universal (fabricada por Hatatekosho), un granulador de lecho fluidizado LAB-1, FD-3S (fabricado por Powlech), un mezclador del V-tipo, un mezclador de tambor, etc.

20 La "compresión" se realiza por compresión a una presión de 1 a 80 kN/cm², de 5 a 50 kN/cm², preferiblemente de 15 a 40 kN/cm² utilizando una máquina de compresión simple (fabricada por Kikusuisaisakusho) o una máquina de compresión rotatoria (fabricada por Kikusuisaisakusho). Además, en la máquina de compresión rotatoria, la compresión puede ser realizada a una velocidad de rotación normal, por ejemplo, de 3 a 120 min⁻¹, preferiblemente de 3 a 80 min⁻¹, más preferiblemente de 5 a 60 min⁻¹.

25 El "secado" se puede realizar por cualquier método que se use para secar en la farmacia general, tal como el secado al vacío y el secado en lecho fluidizado.

30 En el comprimido así obtenido de la presente invención, la rotura de la película de revestimiento de los gránulos revestidos disminuye. Por ejemplo, en el caso de un comprimido que contenga una sustancia fisiológicamente activa que sea inestable con los ácidos en gránulos revestidos, la velocidad de disolución en la disolución ácida, es decir, el porcentaje disuelto en la etapa ácida disminuye hasta en el comprimido que se prepara a presión normal y la velocidad de rotación usando una máquina de compresión rotatoria. De acuerdo con el agente de revestimiento que se use, la velocidad puede disminuir por lo general a aproximadamente el 10 % o aproximadamente el 7 % o menos. De acuerdo con los ingredientes que se usen, el porcentaje disuelto adecuado adicional en la etapa ácida es aproximadamente el 5 % o más pequeño, más preferiblemente aproximadamente el 3 % o menos. Lo más preferiblemente, es posible disminuir la velocidad a aproximadamente el 1 % o menos. En este documento, el porcentaje disuelto en la etapa ácida es obtenido realizando una prueba de disolución durante 1 hora usando 500 mL de HCl 0,1 N (75 revoluciones por minuto), recuperando la disolución disuelta, filtrando la solución con un filtro de membrana de 0,45 μ m, midiendo la absorbancia y calculando la velocidad de disolución del fármaco en HCl 0,1 N de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, Prueba de Disolución, Segundo Método. Además, el comprimido obtenido por la compresión con calentamiento de la presente invención tiene mejor dureza comparado con un comprimido obtenido comprimiendo un polvo o gránulos a temperatura ambiente. Como tal comprimido, no sólo cuando se usan los gránulos revestidos como materia prima, sino también cuando se usan polvos normales o gránulos, se obtiene un comprimido con mejor dureza. En este documento, la dureza del comprimido es un índice que muestra la dureza del comprimido, y por lo general se refiere a una resistencia de la compresión cuando el comprimido se rompe comprimiendo en la dirección del diámetro. La dureza depende del tamaño del comprimido y de la presión de la compresión y, de acuerdo con la presente invención, hasta a una presión de compresión normal, puede conseguirse una dureza de aproximadamente 10 a 300 N. Cuando los anteriores gránulos revestidos se someten a la compresión con calentamiento, el comprimido en el cual ambos son mejorados: el porcentaje disuelto en la etapa ácida y la dureza. Por ejemplo, se pueden conseguir por lo general una dureza de aproximadamente 10 a 200 N, preferiblemente de aproximadamente 15 a 80 N. Por ejemplo, en el caso del comprimido oral desintegrante que contiene gránulos revestidos entéricos de un diámetro de 9 mm que pertenece a un comprimido de la dureza más baja, de acuerdo con la presente invención, es obtenida una dureza de aproximadamente 10 a 50 N, preferiblemente de aproximadamente 15 a 40 N, más preferiblemente de 20 a 35 N a una presión de finalización normal. Por lo tanto, a fin de mantener la etapa disuelta deseada en la etapa ácida, y la resistencia y la dureza de una película de revestimiento, no es necesario aumentar la presión o disminuir la velocidad de rotación, y el comprimido que tiene las propiedades deseadas se puede preparar sin bajar la eficacia de producción.

50 El comprimido obtenido por el método de la presente invención puede tomarse de una manera similar a la de un comprimido normal. Por ejemplo, en el caso de un comprimido oral desintegrante, se puede tomar masticando y tragando sin agua, etc.

60 Además, la dosis del comprimido varía de acuerdo con el ingrediente farmacéutico particular, el sujeto de administración, el tipo de enfermedad, y otros similares, y puede ser seleccionada dentro de un intervalo en el que la dosis como ingrediente farmacéutico se vuelve una cantidad eficaz. Por ejemplo, cuando el ingrediente farmacéutico

es el lansoprazol, la preparación sólida rápidamente desintegrante de la presente invención es útil para el tratamiento y/o la prevención de una úlcera péptica (p.ej., una úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera estomacal, síndrome de Zollinger Ellison etc.), gastritis, reflujo esofágico, enfermedad del Reflujo Gastroesofágico Sintomática (GERD sintomático), etc.; la eliminación de *H. pylori*; la supresión del sangrado del aparato digestivo superior debido a una úlcera péptica, úlcera aguda por estrés o gastritis sangrante; supresión del sangrado del aparato digestivo superior debido a estrés invasivo (estrés que resulta de una gran operación que requiere una dirección concentrada después de la operación, o enfermedad cerebrovascular, traumatismo de cabeza, fallo multiorgánico, quemaduras extendidas); el tratamiento y/o la prevención de la úlcera derivada de una fármaco antiinflamatorio no esteroideo; administración antes de la anestesia; etc., y una dosis de éste es de 0,5 a 1500 mg./día, preferiblemente de 5 a 500 mg./día, más preferiblemente de 5 a 150 mg./día tal como el lansoprazol por adulto (peso 60 kilogramos). O bien, el lansoprazol se puede usar junto con otro(s) fármaco(s) (agente antitumoral, agente antibacteriano etc.). Entre otras cosas, usándolo junto con un antibiótico de eritromicina (p.ej., claritromicina, etc.) y un antibiótico de penicilina (p.ej., amoxicilina, etc.), se puede obtener un efecto excelente en la eliminación de *H. pylori*.

Ejemplos

La presente invención será ilustrada más detalladamente a continuación mediante los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia, pero la presente invención no está limitada por éstos.

Las propiedades físicas de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos se midieron por el método de ensayo siguiente.

Prueba de Dureza

La dureza fue medida usando un probador de dureza (fabricado por Toyomasangyo (K.K.)). El ensayo fue realizado diez veces, y se muestra un promedio de éste. El porcentaje disuelto en la etapa ácida: velocidad de disolución con HCl 0,1 N.

Un ensayo de disolución fue realizado durante 1 hora con 500 mL de HCl 0,1 N (75 revoluciones por minuto) de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, Prueba de Disolución, Segundo Método, la disolución disuelta fue recuperada y filtrada con un filtro de membrana de 0,45 µm, fue calculada la absorbancia fue medida y la velocidad de disolución del fármaco en HCl 0,1 N.

Ejemplo 1

(1) Preparación del polvo que contiene el núcleo

Se colocó Nonparel 105 (nombre comercial; diámetro de partícula: de 100 a 200 µm; 41,58 kilogramos) en un granulador de revestimiento del tipo de mezclador fluidizado [fabricado por Powrex, tipo MP-400], se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura de aire de salida en estado estacionario se hiciera aproximadamente 31°C, y una solución a granel preparada previamente que tiene la composición siguiente fue revestida por pulverización a la velocidad de alimentación de 1,4 kg/minuto por una manera de pulverización tangencial. Una cantidad prescrita (257,6 kg) de la solución a granel fue pulverizada, y luego, a continuación fue realizada (2) la preparación del polvo que contiene el núcleo revestido de la película de imprimación.

[Disolución a granel]

Lansoprazol	39,6 kg
Carbonato de magnesio	13,2 kg
Hidroxipropilcelulosa infra-sustituida LH-32 (Contenido del grupo hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	6,6 kg
Hidroxipropilcelulosa (tipo SL)	13,2 kg
Agua purificada	185 L

(2) Preparación del polvo que contiene el núcleo revestido de la película de imprimación

Después de la (1) preparación del polvo que contiene el núcleo anteriormente mencionado, se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura de aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 41°C, y una disolución de película de imprimación previamente preparada que tiene la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 1,2 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial. La cantidad prescrita (132,0 kg) de la disolución de la película fue pulverizada y, entonces, se paró la pulverización, se realizó el secado cuando pasaron aproximadamente 11 minutos, el material se tamizó mediante un tamiz redondo del No. 42 (350 µm) y un tamiz redondo del No. 100 (150 µm) obteniendo un polvo que contenía el núcleo revestido de la película de imprimación (132 kg).

[Disolución de la película de imprimación]

Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad; 3 centistoke)	9,24 kg
Dióxido de titanio (TiO ₂)	3,96 kg
Talco esterilizado [fabricado por Matsumurasangyo (K,K,)]	3,96 kg
Hidroxipropilcelulosa infra-sustituida LH-32 (Contenido del grupo hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	6,6 kg
Manitol	9,24 kg
Agua purificada	99,0 L

(3) Preparación del polvo que contiene el núcleo entérico

- 5 El anteriormente mencionado (2) polvo revestido que contiene el núcleo de la película de imprimación (44,0 kg) se colocó en un granulador de revestimiento del tipo tambor fluidizado [fabricado por Powlech, tipo MP-400], se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y una cantidad prescrita (54,6 kg) de una disolución de la película entérica preparada previamente (A) con la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 1,05 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial.

[Disolución de película entérica (A)]

Eudragit L30D-55	32,05 kg
Eudragit NE30D	3,570 kg
Polietilenglicol 6000	1,071 kg
Ácido glicerín-monoesteárico	0,629 kg
Polisorbato 80	0,189 kg
Sesquióxido de hierro	0,006 kg
Sesquióxido de hierro amarillo	0,006 kg
Anhídrido del ácido cítrico	0,013 kg
Agua purificada	44,3 L

- 10 Posteriormente, se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y una cantidad prescrita (201,6 kg) de una disolución de la película entérica preparada previamente (B) con la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 1,00 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial.

[Disolución de película entérica (B)]

Eudragit L30D-55	117,6 kg
Eudragit NE30D	13,06 kg
Citrato de trietilo	7,854 kg
Ácido glicerín-monoesteárico	2,521 kg
Polisorbato 80	0,756 kg

Sesquióxido de hierro	0,025 kg
Sesquióxido de hierro amarillo	0,025 kg
Anhídrido del ácido cítrico	0,021 kg
Agua purificada	59,7 L

Posteriormente, se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y una cantidad prescrita (27,3 kg) de la disolución de la película entérica preparada previamente (A) con la susodicha composición fue pulverizada a la velocidad de alimentación de 1,05 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial.

5 (4) Preparación del polvo que contiene el núcleo entérico sobrecubierto de manitol

Después del susodicho (3), se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y una disolución de la película preparada previamente con la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 0,64 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial. La cantidad prescrita (29,4 kg) de esto fue pulverizada y, entonces, se paró la pulverización, se continuó con el secado tal cual y, después de que la temperatura del aire de salida alcanzara los 65°C, el material se enfrió. Esto se tamizó a través de un tamiz redondo No. 35 (420 µm) y un tamiz redondo No. 60 (250 µm) para obtener un polvo entérico sobrecubierto que contiene el núcleo (106 kg).

El diámetro de partículas promedio del polvo entérico sobrecubierto resultante que contiene el núcleo tenía 340 µm.

[Disolución de la película]

Manitol 4,2 kg

Agua purificada 25,2 L

15 (5) Preparación del polvo granulado aditivo

Se pusieron manitol molido (9,45 kg), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH 33, 1,5 kg), celulosa cristalina (1,5 kg), crospovidona (0,75 kg) y aspartamo (0,45 kg) en un secador de granulación de lecho fluidizado [fabricado por Powrex, tipo FD-WSG-15], el material se fluidificó a una temperatura de suministro de aire de 67°C y una cantidad de suministro de aire de 4 m³/minuto, una cantidad total de una disolución en la cual el manitol (0,75 kg) y el anhídrido del ácido cítrico (0,15 kg) había sido disuelto en agua purificada (5,1 kg) fue pulverizado a una velocidad de alimentación de 87 g/min y, después de que acabó la pulverización, se realizó el secado hasta que la temperatura del aire de salida se volvió 45°C, para obtener un polvo secado. El polvo secado resultante se sometió a un ajuste del tamaño de partículas con un molino automático [fabricado por Showa Kagakukaikousakusho] con un tamaño de malla de 1,5 mm φ para obtener un aditivo de polvo granulado.

25 (6) Preparación de la mezcla de polvo

Se pusieron el anteriormente mencionado (4) polvo entérico que contiene el núcleo sobrecubierto (5,294 kg), el anteriormente mencionado (5) aditivo de polvo granulado (5,926 kg) y un aromatizante (STRAWBERRY DURAROME, fabricado por Japón Filmenich (K.K.), 0,06 kg) en un mezclador de tambor [fabricado por Showa Kagakukaikousakusho, tipo TM-60S], los materiales se mezclaron durante 5 minutos con una velocidad de rotación de 20 min⁻¹, fue añadido estearato de magnesio (0,12 kg), y los materiales se mezclaron más durante 1 minuto con una velocidad de rotación de 20 minutos m⁻¹ para obtener una mezcla de polvos.

(7) Preparación del comprimido oral desintegrante

La mezcla de polvos anteriormente mencionada (1 kg) se comprimió usando una máquina de compresión rotatoria [fabricada por Kikusuisakusho, Correct tipo 19K] de modo que el comprimido cogió 285 mg. y la presión de compresión con una pala de con un borde biselado de 9 mm φ Fl at se hizo aproximadamente 19 kN/pala. Durante esto, se usaron dos niveles de una mezcla de polvos a temperatura ambiente (21°C) y una mezcla de polvos calentado a 50°C con una máquina de temperaturas constante, y se usaron dos niveles del caso en el que una máquina de compresión estaba a temperatura ambiente (21°C) (caso normal) y el caso en el que un espacio en el cual una parte de la alimentación en polvo así como el mortero y la pala estaban dispuestas y rodeadas por una tapa de seguridad (denominada cámara compresora como en los Ejemplos de abajo) fue calentado de 40°C a 50°C por el aire caliente. La compresión fue realizada rápidamente de modo que la temperatura de la mezcla de polvos calentados no fuera bajada y, al mismo tiempo, el calentamiento de la cámara de compresión con el aire caliente también fue continuado durante la compresión. En los Ejemplos de abajo, el caso en el que la mezcla de polvos a temperatura ambiente es comprimida con una máquina de compresión a la temperatura ambiente se denomina

condiciones convencionales, y el método de compresión calentando ambos o cualquiera de la mezcla de polvos y una máquina de compresión se denomina la compresión con calentamiento.

(8) Efecto de compresión con calentamiento

- 5 La dureza del comprimido resultante y la velocidad de disolución en una disolución ácida (denominada el porcentaje disuelto en la etapa ácida en los Ejemplos de abajo; cuando el porcentaje disuelto en la etapa ácida es más bajo, la resistencia ácida es excelente) eran como en la Tabla 1.

TABLA 1

		Máquina de compresión			
		Temperatura ambiente	Calentamiento	Temperatura ambiente	Calentamiento
		Porcentaje disuelto en estado ácido		Dureza	
Mezcla de polvos	Temperatura ambiente	9,2%	2,2%	30N	48N
	Calentamiento	6,6%	0,8%	32N	42N

10 Como se muestra en la Tabla 1, calentando ambas la mezcla de polvos y la máquina de compresión, el porcentaje disuelto en la etapa ácida fue mejorado al 0,8 %, es decir aproximadamente 1/10 del 9,2 % en condiciones convencionales, pero cuando esta mezcla de polvos calentada se enfrió otra vez a la temperatura ambiente, y se comprimió en condiciones convencionales, el porcentaje disuelto en la etapa ácida se volvió el 5,8 %.

15 En otras palabras, el porcentaje disuelto en la etapa ácida fue mejorado del 9,2 % al 5,8 %, como tratamiento previo, calentando una vez la mezcla de polvos y que comprende el polvo en condiciones convencionales, y la resistencia ácida fue mejorada más y el porcentaje disuelto en la etapa ácida se volvió el 0,8 % manteniendo el estado de calentamiento durante la compresión.

Además, incluso al mismo nivel de la presión de compresión, la dureza fue aumentó calentando la máquina de compresión.

Ejemplo 2

Los siguientes puntos de (1) a (5) son los mismos que los del Ejemplo 1.

- 20 (1) Preparación del polvo que contiene el núcleo
 (2) Preparación del polvo que contiene el núcleo revestido de la película de imprimación
 (3) Preparación del polvo entérico que contiene el núcleo
 (4) Preparación de polvo entérico que contiene el núcleo sobrecubierta con manitol
 25 (5) Preparación del aditivo de polvo granulado
 (6) Preparación de la mezcla de polvos
 (7) Preparación del comprimido oral desintegrante

30 La anteriormente mencionada (6) mezcla de polvos (1 kilogramo) se comprimió en dos clases de comprimidos con tamaños diferentes y pesos (de aquí en adelante en este documento, abreviado como el comprimido A y el comprimido B) utilizando una máquina de compresión rotatoria [fabricada por Kikusuisakusyo, Correct tipo 19K]. El Comprimido A se comprimió de modo que el comprimido cogió 285 mg. y la dureza con una pala que tiene un borde biselado de 9 mm φ Flat se hizo aproximadamente 25 N, y el comprimido B se comprimió de modo que comprimido cogió 570 mg. y la dureza con una pala que tiene un borde biselado de 12 mm φ Flat se hizo aproximadamente 36 N.

35 En estas condiciones, la mezcla de polvos fue calentada con una máquina de temperaturas constantes, y se comprimió rápidamente de modo que la temperatura de la mezcla de polvos no se redujo y, al mismo tiempo, la cámara de compresión en la máquina de compresión fue calentada con aire caliente antes de la compresión y durante la compresión, por lo cual, la temperatura media de la mezcla de polvos y la máquina de compresión se hizo un nivel del calentamiento de la temperatura ambiente a 40°C

(8) Efecto de compresión con el calentamiento

En cuanto al comprimido A, la dureza y el porcentaje disuelto en la etapa ácida del comprimido resultante fueron como en la Tabla 2. El símbolo * en la Tabla 2 indica las condiciones convencionales y las condiciones en las cuales ambas la mezcla de polvos y la máquina de compresión son calentadas como se muestra en el Ejemplo 1.

TABLA 2

Relación entre el nivel de calentamiento así como el porcentaje disuelto en la etapa ácida, dureza y presión de la compresión: Comprimido A				
		Porcentaje disuelto en estado ácido	Dureza	Presión de compresión
Nivel de calentamiento	21°C*	9,2%	(30N)	(19 kN)
	26°C	4,3%	26N	15 kN
	32°C	2,9%	25N	13 kN
	37°C	1,4%	24N	11 kN
	46°C*	0,8%	(42N)	(19 kN)

5 Como se muestra en la Tabla 2, como el nivel de calentamiento de la mezcla de polvos y la máquina de compresión era una temperatura más alta, el porcentaje disuelto en la etapa ácida se hizo más bajo. Además, incluso al mismo nivel de dureza, cuando el nivel de calentamiento era la temperatura más alta, fue obtenida una presión de compresión inferior, es decir al mismo nivel de una presión de compresión, la dureza podría aumentarse.

10 En cuanto al comprimido B, la dureza y el porcentaje disuelto en la etapa ácida del comprimido resultante son como se muestran en la Tabla 3. El símbolo * en la Tabla 3 indica el caso en el que la mezcla de polvos a la temperatura ambiente se comprimió con una máquina de compresión a temperatura ambiente.

TABLA 3

Relación entre el nivel de calentamiento así como el porcentaje disuelto en la etapa ácida, la dureza y la presión de compresión: Tabla B				
		Porcentaje disuelto en estado ácido	Dureza	Presión de compresión
Nivel de calentamiento	23°C*	5,6%	35 N	26 kN
	28°C	4,2%	36 N	25 kN
	38°C	1,4%	38 N	22 kN

15 Como se muestra en la Tabla 3, como el nivel de calentamiento de la mezcla de polvos y la máquina de compresión fue una temperatura más alta, el nivel de resistencia ácido fue bajado. Además, incluso al mismo nivel de la dureza, cuando el nivel de calentamiento era una temperatura más alta, el polvo de compresión inferior fue obtenido, es decir, al mismo nivel de presión de compresión, podría aumentarse la dureza.

Además, en cuanto al comprimido A y al comprimido B, cuando los niveles de calentamiento eran los mismos, los porcentajes disueltos en la etapa ácida eran iguales.

Ejemplo 3

20 (1) Preparación del polvo que contiene el núcleo

Se puso Nonparel 105 (nombre comercial, diámetro de partículas: de 100 a 200 μm, 41,58 kg) en un granulador de revestimiento del tipo tambor fluidizado [fabricado por Powlech, tipo MP-400], se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se hiciera aproximadamente 31°C, y una disolución a granel preparada previamente que tenía la composición siguiente fue revestida por pulverización a la velocidad de alimentación de 1,4 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial. La cantidad prescrita (257,6 kg) de la disolución a granel fue pulverizada, y luego, fue realizada la siguiente (2) preparación del polvo revestido que contiene el núcleo de la película de imprimación.

[Solución a granel]

Lansoprazol

39,6 kg

ES 2 366 430 T3

Carbonato de magnesio	13,2 kg
Hidroxiopropilcelulosa infra-sustituida LH-32 (Contenido del grupo hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	6,6 kg
Hidroxiopropilcelulosa (tipo SL)	13,2 kg
Agua purificada	185 L

(2) Preparación del polvo que contiene el núcleo revestido de la película de imprimación

Después de la (1) preparación del polvo que contiene el núcleo anteriormente mencionado, se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se hiciera aproximadamente 41°C y fue pulverizada la disolución de la película de imprimación previamente preparada que tiene la composición siguiente a una velocidad de alimentación de 1,2 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial. La cantidad prescrita (132,0 kg) de la disolución de la película fue pulverizada y, entonces, se paró la pulverización, se realizó el secado cuando pasaron aproximadamente 10 minutos, y el material fue clasificado mediante un tamiz redondo del No. 42 (350 µm) y un tamiz redondo del No. 100 (150 µm) obteniendo un polvo que contenía el núcleo revestido de la película de imprimación (132 kg).

5

10

[Solución de película de imprimación]

Hidroxiopropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad; 3 centistokes)	9,24 kg
Óxido de titanio (TiO ₂)	3,96 kg
Talco esterilizado [fabricado por Matsumurasangyo (K, K,)]	3,96 kg
Hidroxiopropilcelulosa infra-sustituida LH-32 (Contenido del grupo hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	6,6 kg
Manitol	9,24 kg
Agua purificada	99,0 L

(3) Preparación del polvo que contiene el núcleo entérico

Se colocó el anteriormente mencionado (2) polvo revestido que contiene el núcleo de la película de imprimación (44,0 kg) en un granulador de revestimiento del tipo tambor fluidizado [fabricado por Powlech, tipo MP-400], se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volvió aproximadamente 42°C, y una cantidad prescrita (54,6 kg) de una disolución de la película entérica preparada previamente (A) con la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 1,05 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial.

15

[Disolución de la película entérica (A)]

Eudragit L30D-55	32,05 kg
Eudragit NE30D	3,570 kg
Polietilenglicol 6000	1,071 kg
Ácido glicerín-monoesteárico	0,629 kg
Polisorbato 80	0,189 kg
Sesquióxido de hierro	0,006 kg
Sesquióxido de hierro amarillo	0,006 kg

Anhídrido del ácido cítrico	0,013 kg
Agua purificada	44,3 L

Posteriormente, se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y una cantidad prescrita (201,6 kg) de una disolución de la película entérica preparada previamente (B) con la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 1,00 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial.

5 [Disolución de la película entérica (B)]

Eudragit L30D-55	117,6 kg
Eudragit NE30D	13,06 kg
Citrato de trietilo	7,854 kg
Ácido glicerín-monoesteárico	2,521 kg
Polisorbato 80	0,756 kg
Sesquióxido de hierro	0,025 kg
Sesquióxido de hierro amarillo	0,025 kg
Anhídrido del ácido cítrico	0,021 kg
Agua purificada	59,7 L

Posteriormente, se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y la cantidad prescrita (27,3 kg) de una disolución de la película entérica preparada previamente (A) con la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 1,05 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial.

10 (4) Preparación del polvo que contiene el núcleo entérico sobrevestido de manitol

Después del anterior (3), se controló la temperatura del aire de entrada de modo que la temperatura del aire de salida en estado estacionario se volviera aproximadamente 42°C, y la disolución de la película preparada previamente que tiene la composición siguiente fue pulverizada a una velocidad de alimentación de 0,90 kg/minuto mediante un modo de pulverización tangencial. La cantidad prescrita (29,4 kg) de esto fue pulverizada y, entonces, se paró la pulverización, se continuó el secado cuando hasta que la temperatura del aire de salida alcanzó los 65°C, y el material se enfrió. Esto fue clasificado usando un tamiz redondo No 35 (420 µm) y un tamiz redondo No. 60 (250 µm) para obtener un polvo entérico sobrevestido que contiene el núcleo (106 kg).

15

El diámetro de partículas promedio del polvo entérico sobrevestido resultante que contiene el núcleo fue 357 µm.

[Disolución de la película]

Manitol	4,2 kg
Agua purificada	25,2 L

20 (5) Preparación del aditivo del polvo granulado

Se pusieron en un secador de granulación de lecho fluidizado [fabricado por Glatt, WSG120] manitol molido (75,6 kg), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-33, 12 kg), celulosa cristalina (12 kg), crospovidona (6 kg) y aspartamo (3,6 kg), la mezcla se fluidificó a una temperatura de suministro de aire de 90°C y una cantidad de suministro de aire de 1700 m³/hora, y fue pulverizada la disolución en la cual el manitol (7,38 kg) y el anhídrido del ácido cítrico (1,476 kg) había sido disuelto en agua purificada (50,2 L). La velocidad de alimentación de la disolución fue iniciada a 1200 g/min, la velocidad fue regulada de 750 g/min a 650 g/min durante la alimentación, y la cantidad prescrita (48 kg) de la disolución fue pulverizada y, entonces, se paró la pulverización. Después de acabar la pulverización, la cantidad de suministro de aire fue regulada de 1700 m³/hora a 1600 m³/hora, y se realizó el secado hasta que la temperatura del aire de salida se volvió 58°C, para obtener un polvo seco. El polvo seco resultante se sometió a un ajuste del

25

tamaño de partículas con Comil con un tamaño de malla de 1,5 mm ϕ [fabricado por Quadro], para obtener el aditivo del polvo granulado.

(6) Preparación de la mezcla de polvos

5 El anteriormente mencionado (4) polvo entérico que contiene el núcleo de imprimación (108,88 kg), el anteriormente mencionado (5) aditivo del polvo granulado (115,55 kg) y un aromatizante (DURAROME STRAWBERRY, Japón Filmenich (K.K.), 1,2 kg) se pusieron en un mezclador tipo V [fabricado por Pharmatech, 800L], la mezcla fue realizada durante 10 minutos con una velocidad de rotación de 10 min^{-1} , el estearato de magnesio (2,4 kg) fue añadido después, y la mezcla fue realizada durante 1 minuto con una velocidad de rotación de 5 minutos^{-1} para obtener una mezcla de polvos.

10 (7) Preparación del comprimido oral desintegrante

15 La mezcla de polvos (6) (7,4 kg) se comprimió usando una máquina de compresión rotatoria [fabricada por Fette, tipo 2090] de modo que el comprimido se volviera 285 mg. y la presión de compresión con una pala que tiene un borde biselado de 9 mm ϕ Flat se hizo aproximadamente 17 kM/pala. Se usaron dos niveles de una velocidad de rotación de la máquina de compresión de 39 minutos^{-1} (100 mil comprimidos/hora) y 50 minutos^{-1} (129 mil comprimidos/hora).

En estas condiciones, la mezcla de polvos fue calentada con una máquina de temperaturas constante, y la cámara de compresión, principalmente la mesa de giro rotatoria fue calentada con aire caliente antes de la compresión en una máquina de compresión, de modo que una temperatura media de la mezcla de polvos y la máquina de compresión se volvió un nivel de calentamiento de la temperatura ambiente (20°C) a 40°C .

20 (8) Efecto de la compresión en el calentamiento

Los porcentajes disueltos en la etapa ácida de los comprimidos obtenidos con las velocidades de rotación de la máquina de compresión respectivas son como en la Tabla 4 y la Tabla 5.

TABLA 4

Porcentaje disuelto en la etapa ácida bajo la compresión en el calentamiento en la velocidad de rotación de la máquina de compresión 39 minutos^{-1}					
Nivel de calentamiento de la mezcla de polvos		Nivel de calentamiento de la máquina de compresión			
		Temperatura ambiente	(20°C)	25°C	30°C
Temperatura ambiente	(20°C)		8,1%	4,6%	3,4%
	30°C		5,9%	4,4%	3,6%
	40°C		1,9%	2,9%	1,4%

TABLA 5

Porcentaje disuelto en la etapa ácida bajo la compresión con calentamiento a la velocidad de rotación de la máquina de compresión 50 minutos^{-1}					
Nivel de calentamiento de la mezcla de polvos		Nivel de calentamiento de la máquina de compresión			
		Temperatura ambiente	(20°C)	25°C	30°C
Temperatura ambiente	(20°C)		7,8%	4,6%	3,5%
	30°C			5,7%	3,9%
	40°C			1,9%	2,9%

25 Como se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 5, cuando el nivel de calentamiento para la mezcla de polvos y la máquina de compresión fueron temperaturas más altas, el porcentaje disuelto en la etapa ácida fue reducido.

30 Además, se había encontrado con anterioridad que cuando la velocidad de rotación de la máquina de compresión disminuye y la velocidad de compresión durante la compresión disminuye, la resistencia ácida puede mejorarse en condiciones convencionales (la temperatura de la mezcla de polvos y la de la máquina de compresión son ambas la temperatura ambiente) y, por ejemplo, a fin de mejorar el porcentaje disuelto en la etapa ácida del 3 al 5 %, fue necesario disminuir la velocidad de rotación de la máquina de compresión a aproximadamente 10 minutos^{-1} .

Mediante la compresión con calentamiento, el porcentaje disuelto en la etapa ácida podría mejorarse sin disminuir la velocidad de rotación de la máquina de compresión.

Además, las durezas de los comprimidos obtenidos con las velocidades de rotación de la máquina de compresión respectivas son como en la Tabla 6 y la Tabla 7.

5

TABLA 6

Dureza del comprimido en la compresión con calentamiento a la velocidad de rotación de la máquina de compresión 39 minutos ⁻¹				
Nivel de calentamiento de la mezcla de polvos		Nivel de calentamiento de la máquina de compresión		
		Temperatura ambiente	(20°C)	30°C
Temperatura ambiente	(20°C)	22N	27N	31N
	30°C		27N	28N
	40°C		27N	27N

TABLA 7

Dureza del comprimido en la compresión con calentamiento en la velocidad de rotación de la máquina de compresión 50 minutos ⁻¹				
Nivel de calentamiento de la mezcla de polvos		Nivel de calentamiento de la máquina de compresión		
		Temperatura ambiente	(20°C)	30°C
Temperatura ambiente	(20°C)	24N	26N	29N
	30°C		27N	27N
	40°C		26N	28N

Como se muestra en la Tabla 6 y la Tabla 7, la dureza del comprimido aumentó por la compresión con calentamiento comparado con la de las condiciones convencionales.

Ejemplo 4

10 Una mesa de giro (diámetro 520 mm φ) de una máquina de compresión rotatoria para producción industrial (fabricado por Kikusui, número de manos de mortero; 45) fue calentada con un calentador de resistencia del tipo de contacto unido a la mesa de giro, y se confirmó que la temperatura de la mesa de giro aumentó a la temperatura deseada. Como calentador de resistencia del tipo de contacto, se usó un calentador de caucho de silicona tipo hoja (262,5 W/450 cm²) y, ajustando el voltaje, la temperatura del calentador se puso a 45, 50, 55 ó 60°C, seguido del estudio.

15

El resultado se muestra en la Tabla 8. Se confirmó que la mesa de giro de la máquina de compresión rotatoria fue calentada a la temperatura deseada (de 30 a 40°C) con el calentador de resistencia del tipo de contacto.

TABLA 8

Relación entre la temperatura de calentamiento y el tiempo de calentamiento de la mesa de giro				
Tiempo de calentamiento	Temperatura del calentador del tipo de contacto			
	45°C	50°C	55°C	60°C
0 h	20,5	21,6	22,3	19,6
1 h	28,9	—	33,0	33,1
2 h	30,8	33,1	35,5	36,3
3 h	—	—	36,9	38,4
4 h	33,1	36,5	38,4	39,9

6 h	34,5	37,4	40,3	42,0
8 h	35,0	38,8	41,0	43,1

Ejemplo 5

(1) Pre calentamiento del calentamiento de la máquina de compresión

5 Una mesa de giro (diámetro 535 mm ϕ), un sostenedor de pala superior y un sostenedor de pala inferior de una máquina de compresión rotatoria para la producción industrial (fabricada por Fette, 2090 tipo) fue calentada con un calentador de resistencia del tipo de contacto, y la temperatura de la mesa de giro fue aumentada a 45°C. Como calentador de resistencia del tipo de contacto, se usó el calentador de caucho de silicona del tipo hoja (total: 975 W).

(2) Preparación del comprimido oral desintegrante

10 La mezcla de polvos (temperatura ambiente, 55 kg) preparado de la misma manera que la del artículo (6) en el Ejemplo 3 se comprimió con la máquina de compresión rotatoria (fabricada por Fette, 2090 tipo) precalentada en (1), de modo que el comprimido se volvió 570 mg, y la dureza con la pala que tiene un borde biselado de 12 mm ϕ Flat se hizo 37 N. La velocidad de rotación de la máquina de compresión fue 39 minutos⁻¹ (100 mil comprimidos/hora) o 50 mm⁻¹ (125 mil comprimidos/hora), y el ensayo fue realizado cuando la temperatura de la mesa de giro era de 28 a 36°C

15 Como control, se preparó un comprimido a una temperatura de la mesa de giro de la temperatura ambiente (la mezcla de polvos también estaba a temperatura ambiente), y el porcentaje disuelto en la etapa ácida fue comparado con el comprimido obtenido precalentando la mesa de giro.

(3) Efecto de la compresión con calentamiento

20 Los porcentajes disueltos en la etapa ácida de comprimidos obtenidos con la velocidad de rotación de máquina de compresión respectiva se resumen en la Tabla 9. Por consiguiente, se mostró que, cuando la compresión fue realizada calentando la máquina de compresión rotatoria para la producción industrial con el calentador de resistencia del tipo de contacto, el porcentaje disuelto en la etapa ácida fue bajado, y la resistencia ácida fue mejorada más comparado con la compresión a temperatura ambiente.

TABLA 9

Relación entre la temperatura de la mesa de giro y el porcentaje disuelto en la etapa ácida			
	Velocidad de rotación de la máquina de compresión		
	15 min ⁻¹	39 min ⁻¹	50 min ⁻¹
Temperatura ambiente (20°C)	5,9%	7,9%	8,2%
28 ± 1°C	—	6,0%	5,7%
35 ± 1°C	—	4,6%	4,3%

Aplicabilidad Industrial

25 Como es evidente de lo anterior, en el comprimido obtenible por el método de la presente invención, la ruptura de la película de revestimiento de los gránulos revestidos disminuye. Por lo tanto, en el caso del comprimido que comprende los gránulos revestidos entéricos que contienen una sustancia fisiológicamente activa que es inestable con ácidos, la disolución en presencia de un ácido tal como ocurre en el estómago es mejor. Además, también es mejor la dureza del comprimido.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para fabricar un comprimido que comprende comprimir gránulos revestidos que contienen un inhibidor de la bomba de protones (IBP) que es inestable con ácidos, en el que el IBP es un compuesto de benzimidazol o una de sus sales a una temperatura que supera la temperatura ambiente, en el que la temperatura es 25°C o más alta.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de benzimidazol es el lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los gránulos revestidos son gránulos revestidos entéricos.
- 10 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la capa de revestimiento entérica contiene una base polimérica entérica acuosa.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la base polimérica entérica acuosa es un copolímero metacrílico.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura que supera la temperatura ambiente es una temperatura de 25°C a 50°C.
- 15 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura que supera la temperatura ambiente es una temperatura de 25°C a 40°C.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido es un comprimido oral desintegrante.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el comprimido es un comprimido oral desintegrante y los gránulos revestidos son gránulos revestidos entéricos.
- 20 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la máquina de compresión de comprimidos se calienta.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la máquina de compresión de comprimidos es una máquina de compresión de comprimidos rotatoria, y la compresión se realiza después de que se caliente su mesa de giro rotatoria.
- 25 12. El comprimido obtenible revistiendo la composición que contiene la IBP fisiológicamente activo, en el que el benzimidazol es un compuesto o una de sus sales con una capa de revestimiento, añadiendo el(los) aditivo(s) a los gránulos revestidos resultantes, calentando una mezcla de los gránulos revestidos y el(los) aditivo(s) a una temperatura que supera la temperatura ambiente, en el que dicha temperatura es 25°C o más alta, y que comprende la mezcla.
- 30 13. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto de benzimidazol es inestable con los ácidos.
14. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto de benzimidazol es el lansoprazol o uno de sus isómeros ópticamente activos.
15. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 12, obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1.
- 35 16. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 12, en el que su porcentaje disuelto en la etapa ácida es mejor por comprimir el comprimido con calentamiento.
17. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 12, en el que su dureza aumenta por comprimir el comprimido con calentamiento.
18. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende los gránulos revestidos, en el que la ruptura de la película de revestimiento de los gránulos revestidos disminuye por comprimir el comprimido con calentamiento,
- 40 19. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende gránulos revestidos, en el que su porcentaje disuelto en la etapa ácida es aproximadamente el 10 % o menos, su dureza es mejor, y la ruptura de la película de revestimiento de los gránulos revestidos disminuye.
- 45 20. El uso de los gránulos revestidos entéricos que comprenden el IBP fisiológicamente activo, en el que el IBP es un compuesto de benzimidazol o una de sus sales, que es inestable con los ácidos y que se calienta a una temperatura que supera la temperatura ambiente para fabricar un comprimido que tiene mejor resistencia con los ácidos, en el que dicha temperatura es 25°C o más alta.

Figura 1

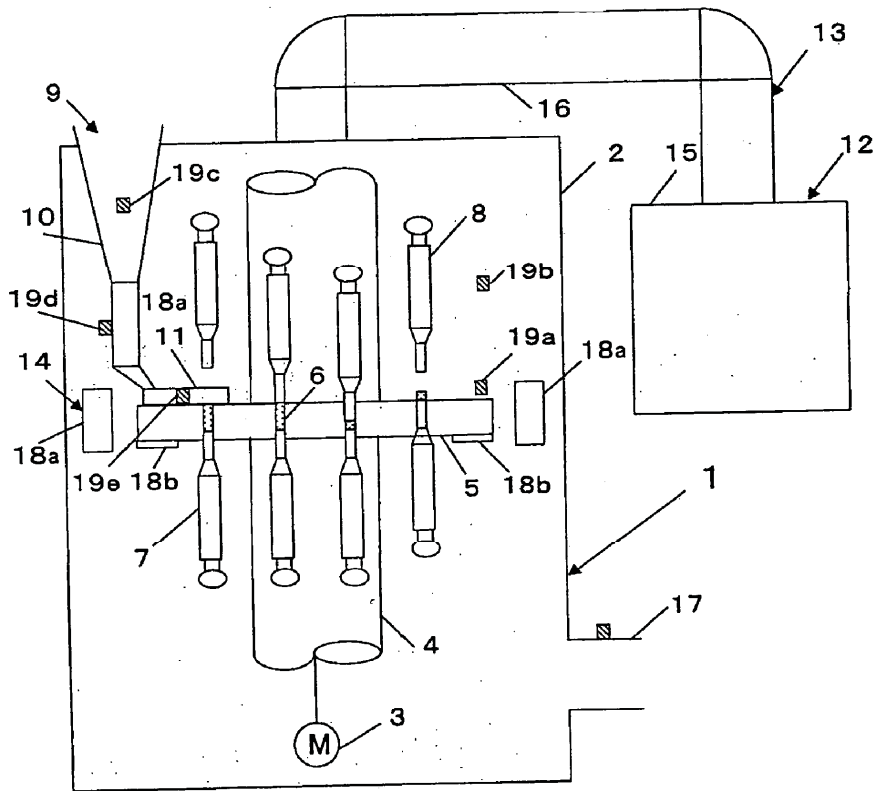


Figura 2

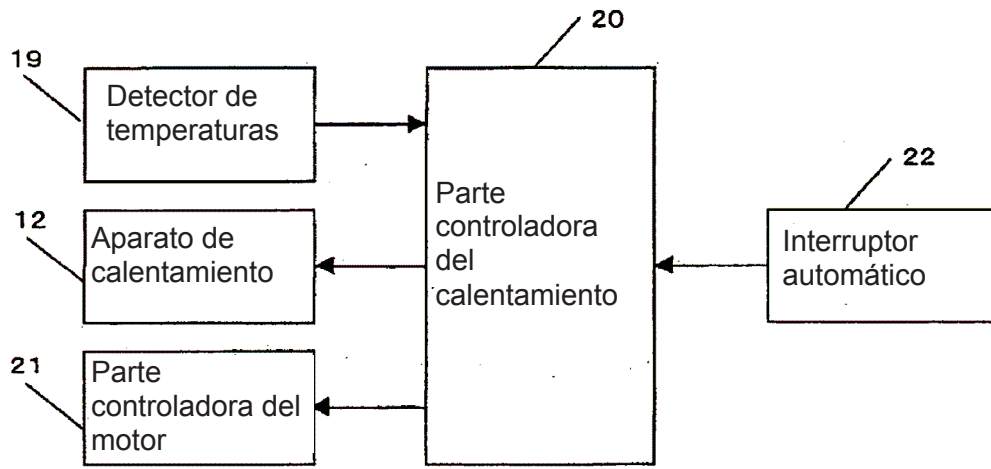


Fig. 3

