

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 307**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2010 PCT/JP2010/058429**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2010 WO10134540**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2010 E 10777773 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2433652**

54 Título: **Comprimido de disgregación oral revestido por vía seca**

30 Prioridad:

**20.05.2009 JP 2009122476**

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

**06.03.2017**

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.  
(100.0%)  
6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**IKEDA, YUKI y  
OCHIAI, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 604 307 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Comprimido de disgregación oral revestido por vía seca

**5 Campo técnico**

La invención se refiere a una formulación revestida por presión (a partir de ahora en el presente documento, también denominada comprimido de disgregación oral revestido por presión) cuyo núcleo interno es un material en polvo/granular con mala formabilidad; su capa externa rodea el núcleo interno; y su comprimido preparado por compresión tiene una dureza adecuada y una excelente disgregabilidad en la cavidad oral.

En detalle, la invención se refiere a un comprimido de disgregación oral revestido por presión caracterizado por que su capa externa se disgrega rápidamente incluso cuando el comprimido se toma con una pequeña cantidad de agua o sin agua, y a continuación los gránulos o los polvos de sus núcleos internos se dispersan en la cavidad oral.

15

**Antecedentes de la técnica**

Al advenimiento de la sociedad envejecida, se ha suscitado el desarrollo de comprimidos de disgregación oral que puedan tomar fácilmente las personas mayores que tienen problemas o dificultades para tragar los comprimidos. Con este desarrollo, son crecientes las demandas de desarrollar comprimidos de disgregación oral que contengan diversos principios activos. En el caso que un principio tenga un principio amargo, será necesario el enmascaramiento del sabor amargo para formularlo en comprimidos de disgregación oral y similares. Asimismo, puede ser necesaria la liberación controlada de un principio activo para aumentar la biodisponibilidad del principio activo. Sin embargo, muchas de las partículas funcionales anteriormente mencionadas tienden a ocasionar algunos efectos adversos a la formulación de comprimidos (por ejemplo, carecen de suficiente dureza cuando se distribuyen de forma homogénea en un comprimido), por tanto, es necesario añadir una gran cantidad de aditivos tales como un excipiente y un aglutinante para evitar los efectos adversos, que hacen que el comprimido tenga un tamaño grande incómodo.

La referencia de patente 1 divulga un comprimido de disgregación rápida revestido por presión como una forma única que no se ha conocido bien anteriormente. Un comprimido revestido por presión tiene una estructura de doble capa que consiste en el núcleo interno y en la capa externa y atrae la atención como una novedosa técnica de formular comprimidos. Sin embargo, las formulaciones revestidas por presión divulgadas en la referencia de patente 1 se diseñaron enfocadas a la solubilidad y a la degradabilidad del núcleo interno, y los ingredientes del núcleo interno y de la capa externa comprenden ingredientes con formabilidad (por ejemplo, parece que los ingredientes del núcleo interno en la referencia de patente 1 tienen formabilidad y una determinada dureza, como se determina en los resultados del Ejemplo 2 donde solo los ingredientes del núcleo interno se comprimieron en forma de comprimidos). De esta manera, no se consideraron los enfoques de la aplicación que utilizan materiales en polvo/granulares con mala formabilidad, por tanto, la referencia de patente 1 divulga solo un intervalo limitado de los ingredientes del núcleo interno. Asimismo, la capa externa del comprimido revestido por presión divulgado en la referencia de patente 1 comprende principalmente eritritol como alcohol azucarado, y no se divulgó la combinación de los ingredientes esenciales de la capa externa de la presente invención.

La referencia de patente 2 divulga los ensayos que se aplican a los gránulos de tipo microcápsula a los ingredientes del núcleo interno en relación con la formulación en la referencia de patente 1 descrita anteriormente. Es decir, la referencia de patente 2 divulga el estudio que aplica gránulos de tipo microcápsulas al núcleo interno del comprimido revestido por presión, y algunos ejemplos satisfactorios de las formulaciones revestidas por presión que contienen gránulos de tipo microcápsulas en sus núcleos internos que se prepararon utilizando las capas externas que comprenden lactosa y celulosa microcristalina de acuerdo con un determinado método. Sin embargo, la referencia de patente 2 divulga solo la invención del comprimido revestido por presión que contiene gránulos de tipo microcápsulas en su núcleo interno, no divulga ni sugiere ningún estudio que aplique los comprimidos revestidos por presión a comprimidos de disgregación oral. Además, en la referencia de patente 2, no se realizó ningún estudio acerca de los ingredientes aplicables en la formulación revestida por presión que contenía gránulos de tipo microcápsulas en sus núcleos internos, diferentes a lactosa y celulosa microcristalina. Por supuesto, La referencia de patente 2 no divulga la combinación de los ingredientes esenciales de las capas externas de la presente invención.

El comprimido de disgregación oral en la referencia de patente 3 se caracteriza por que comprende un principio activo, celulosa microcristalina y un excipiente inorgánico sin ningún disgregante. Asimismo, tal como se describe en dicho documento, el comprimido de disgregación oral de la referencia de patente 3 tiene una mayor dureza poco tiempo después de la compresión y una degradabilidad más excelente en comparación con aquellos comprimidos de disgregación oral que comprenden crospovidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo, Ejemplo 5 y Ejemplo comparativo 5 - 9). Asimismo, la referencia de patente 3 describe que "la presente invención sin ningún disgregante mantiene una posición predominante debido a que los disgregantes tienen efectos secundarios que disminuyen la calidad de los comprimidos disminuyendo la dureza de los comprimidos, induciendo una rugosidad sobre la superficie de los comprimidos debido a su absorción de la humedad, y empeorando la sensación de los

65

comprimidos en la cavidad oral con sequedad oral debida a su absorción de saliva". La referencia de patente 3 carece también de una divulgación y sugerencia relacionada con las formulaciones revestidas por presión divulgadas en las referencias de patente 1 y 2 anteriores.

5 La referencia de patente 4 divulga un comprimido de disgregación oral que comprende un excipiente inorgánico, pero no describe una divulgación específica que se refiera a una formulación revestida por presión.

[Referencia de patente 1] WO 2003/028706

[Referencia de patente 2] WO 2005/097041

10 [Referencia de patente 3] WO 2005/123040

[Referencia de patente 4] WO 2007/018192

## Divulgación de la invención

### 15 (Problema que va a resolver la invención)

Tal como se ha descrito anteriormente, a fin de desarrollar comprimidos de disgregación oral, es habitual utilizar diversos ingredientes/partículas en comprimidos. Sin embargo, cuando se usan ingredientes/partículas funcionales que tienen efectos adversos sobre la formabilidad de los comprimidos, es necesario hacer algunas mejoras debido a que son necesarios aditivos adicionales para minimizar los efectos adversos y de este modo, los comprimidos se agrandan.

Por otra parte, los comprimidos revestidos por presión divulgados en las referencias de patente 1 y 2 son interesantes como una novedosa técnica de comprimidos, y en particular, la referencia de patente 2 divulga ejemplos de preparaciones que contienen gránulos de tipo microcápsulas en el núcleo interno, por tanto, se esperaba aplicar la formulación a algunas formulaciones funcionales tales como comprimidos de disgregación oral. Sin embargo, los comprimidos revestidos por presión con la capa externa similar a la de la formulación divulgada en la referencia de patente 2 tenían una disgregabilidad oral notablemente mala (véanse, los Ejemplos comparativos 1 a 3 de la presente invención). Los inventores descubrieron que no se conseguía suficiente dureza cuando se prepararon comprimidos revestidos por presión que contenían partículas sin formabilidad utilizando las capas externas divulgadas en la referencia de patente 1, que se dirige a un comprimido revestido por presión que experimenta una disgregación rápida (véanse, los Ejemplos comparativos 1 a 4 de la presente invención).

Tal como se ha descrito anteriormente, a fin de preparar un comprimido revestido por presión con una estructura de doble capa que consiste en un núcleo interno y una capa externa, en particular, un comprimido que contiene partículas sin formabilidad en su núcleo interno, es necesario mantener la dureza del comprimido solo con su capa externa, de esta manera, se requiere que la capa externa del comprimido sea más dura que un comprimido normal. Por otra parte, a fin de preparar comprimidos de disgregación oral, es necesario reducir su dureza para obtener una rápida degradabilidad de la misma. De esta manera, ha sido difícil mantener dicha dureza fuerte para un comprimido revestido por presión que tiene la propiedad de disgregación oral.

El fin de la presente invención es desarrollar nuevamente una formulación revestida por presión caracterizada por que su núcleo interno comprende material en polvo/granular con mala formabilidad y proporciona un comprimido de disgregación oral revestido por presión con una excelente disgregabilidad y una adecuada dureza como comprimido completo.

### (Medios para resolver el problema)

En general, es difícil conseguir un comprimido que contenga una gran cantidad de partículas que tengan mala formabilidad (por ejemplo, partículas funcionales) o un polvo de un principio activo, de esta manera, los presentes inventores intentaron preparar un comprimido cuyo núcleo interno comprendiera dichas partículas o dichos polvos y su capa externa rodeara el núcleo interno. En la preparación de dicho comprimido revestido por presión que comprende un material en polvo/granular con mala formabilidad como se ha mencionado anteriormente, fue extremadamente difícil conseguir una dureza adecuada como comprimido completo manteniendo a la vez la disgregabilidad oral. Sin embargo, los presentes inventores han estudiado de forma extensa y a continuación han descubierto que el anterior problema puede resolverse utilizando una combinación de ingredientes concretos en la capa externa. Es decir, los presentes inventores han descubierto que es posible preparar un comprimido de disgregación oral revestido por presión con una capa externa que rodea su núcleo interno donde el núcleo interno comprende un material en polvo/granular con mala formabilidad; la capa externa comprende celulosa microcristalina, un excipiente inorgánico e ingredientes concretos descritos a continuación; y el comprimido preparado por compresión tiene una dureza adecuada y una excelente disgregabilidad como comprimido completo. En más detalle, la presente invención proporciona un comprimido de disgregación oral revestido por presión donde el núcleo interno tiene un espesor en el intervalo de 10 a 90 % del comprimido completo, y la capa externa comprende (a) celulosa microcristalina, (b) un excipiente inorgánico, y (c) uno o más ingredientes concretos seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa, y el comprimido preparado por compresión tiene una dureza suficiente y una excelente disgregabilidad en la cavidad oral incluso

cuando el núcleo interno tiene mala formabilidad.

La presente invención proporciona invenciones de diversas realizaciones descritas a continuación.

5 Término 1

Un comprimido de disgregación oral revestido por presión con una capa externa que rodea un núcleo interno donde el núcleo interno tiene un espesor en el intervalo de 10 a 90 % del comprimido completo, y la capa externa comprende (a) celulosa microcristalina, (b) un excipiente inorgánico, y (c) uno o más ingredientes concretos seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa.

Término 2

15 El comprimido de disgregación oral revestido por presión del Término 1 donde el núcleo interno es un material en polvo/granular con mala formabilidad.

Término 3

20 El comprimido de disgregación oral revestido por presión del Término 1 o 2 donde la celulosa microcristalina (a) está contenida en el intervalo de 5 a 80 % en peso por 100 % en peso de la capa externa.

Término 4

25 El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 3 donde el excipiente inorgánico (b) está contenido en el intervalo de 10 a 80 % en peso por 100 % en peso de la capa externa.

Término 5

30 El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 4 donde el(los) ingrediente(s) concreto(s) (c) está(n) incluido(s) en el intervalo de 1 a 40 % en peso por 100 % en peso de la capa externa.

Término 6

35 El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 5 donde el(los) ingrediente(s) concreto(s) (c) son uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

40 Término 7

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 6 donde los almidones son almidón de maíz.

45 Término 8

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 7 donde el núcleo interno tiene un espesor en el intervalo de 20 a 80 % del comprimido completo.

50 Término 9

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 8 donde la porosidad de la capa externa es de 1 a 40 %.

55 Término 10

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 9 donde el núcleo interno comprende un principio activo.

60 Término 11

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 10 donde la celulosa microcristalina (a) está contenida en el intervalo de 10 a 70 % en peso por 100 % en peso de la capa externa.

65

Término 12

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de uno cualquiera de los Términos 1 a 11 donde el núcleo interno comprende un polvo, un material granulado o un material en polvo/granular que tiene mala formabilidad, excepto por una partícula funcional de tipo microcápsula.

**(Efecto de la invención)**

La presente invención puede proporcionar un comprimido de disgregación oral revestido por compresión que comprende una gran cantidad de un material en polvo/granular con mala formabilidad en su núcleo interno, que tiene una excelente disgregabilidad y una dureza adecuada como comprimido completo.

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de la presente invención se compone de un "núcleo interno" que comprende un material en polvo/granular con mala formabilidad tal como una partícula funcional de tipo microcápsula y una "capa externa" que rodea el núcleo interno para proporcionar una dureza y una disgregabilidad adecuadas al comprimido formado. Asimismo, la presente invención puede aplicarse a un material en polvo, un material granulado o un material en polvo/granular con mala formabilidad además de una partícula funcional de tipo microcápsula en su núcleo interno para proporcionar un comprimido que tenga suficiente dureza y disgregabilidad.

En la presente invención, la "capa externa" comprende (a) celulosa microcristalina, (b) un excipiente inorgánico y (c) uno o más ingredientes concretos seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa. Utilizando la combinación de estos ingredientes, ha sido posible preparar un comprimido de disgregación oral revestido por presión con suficiente dureza y excelente disgregabilidad incluso cuando un núcleo interno del anterior tiene mala formabilidad.

El término "comprimido de disgregación oral" significa un comprimido que se disgrega rápidamente en la cavidad oral sin agua. En detalle, esto significa un comprimido donde su núcleo interno y la capa externa se disgregan o dispersan en 60 s, preferentemente en 45 s, o incluso más preferentemente en 30 s en un ensayo de disgregación real en una cavidad oral humana o en un dispositivo. Un dispositivo para el ensayo de disgregación incluye, por ejemplo, ODT-101 (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). En el ensayo de disgregación real en una cavidad oral humana, el tiempo desde la introducción de un comprimido en la cavidad oral hasta la disgregación oral completa se determina como el tiempo de disgregación oral. Después de los ensayos, los receptores sacaron la muestra de ensayo de su cavidad oral y lavaron su cavidad oral con agua limpia.

Se obtuvo la dureza del comprimido de la presente invención midiendo la fuerza requerida para quebrar diametralmente el comprimido utilizando un analizador de dureza de comprimidos (PORTABLE CHECKER PC-30, fabricado por Okada Seiko Co., Ltd.). Se calculó la "dureza absoluta" utilizando la dureza del comprimido obtenida de acuerdo con la siguiente fórmula. La "dureza absoluta" es el valor obtenido dividiendo la dureza medida con el analizador de dureza de comprimidos por el área de la sección longitudinal (diámetro del comprimido (mm) x espesor del comprimido (mm)).

$$\text{La dureza absoluta (N/mm}^2\text{)} =$$

$$\frac{\text{La dureza (N)} / \text{área de la sección longitudinal mm}^2}{}$$

En la presente invención, el término "con dureza y disgregabilidad adecuadas" utilizado en el presente documento significa que el equilibrio entre la dureza absoluta y el tiempo de disgregación oral es bueno. El término "HDBI" utilizado en el presente documento es una abreviatura del índice de equilibrio entre la dureza y disgregación, y se calcula como un índice del equilibrio entre la dureza absoluta y el tiempo de disgregación oral de acuerdo con la siguiente fórmula. El valor más grande significa un equilibrio más excelente entre la dureza y la disgregabilidad. En detalle, el comprimido de disgregación oral de la presente invención tiene el valor HDBI de 0,15 o más, preferentemente 0,2 o más, más preferentemente 0,25 o más, e incluso de forma más preferente 0,3 o más.

$$\text{HDBI} = (\text{N/mm}^2 \cdot \text{s}) =$$

$$\frac{\text{la dureza absoluta (N/mm}^2 \cdot \text{s)} / \text{tiempo de disgregación oral (s)}}{}$$

En la presente invención, "un intervalo amplio aceptable de fuerza de compresión" significa que el intervalo de fuerza compresiva es amplio en el proceso de formación de comprimidos durante la preparación del comprimido de disgregación oral con una dureza y disgregabilidad adecuadas, es decir, se puede inducir un pequeño cambio en la dureza y disgregabilidad con diversas fuerzas de compresión. Si el intervalo de fuerza de compresión es estrecho durante la preparación de un comprimido de disgregación oral, puede ser necesario modificar la fuerza de compresión en cada comprimido, o volver a modificar la fuerza de compresión durante el proceso de formación de comprimidos. Además, existe una preocupación de que el producto no pueda conseguir un buen equilibrio entre la

dureza y la disgregabilidad. Considerando la producción industrial del comprimido, por lo tanto, es importante diseñar una fórmula con una fuerza de compresión amplia aceptable, es decir, la dureza y la disgregabilidad cambien poco incluso aunque varíe la fuerza de compresión.

- 5 En el comprimido de disgregación oral revestido por presión que contiene un núcleo interno de mala formación, la dureza y la disgregabilidad del mismo dependen solo de la fórmula de la capa externa, de esta manera es difícil conseguir un buen equilibrio entre dureza y disgregabilidad en comparación con un comprimido de disgregación oral monocapa (comprimido de disgregación oral general) o un comprimido de disgregación oral revestido por presión que contiene un núcleo interno formable. Incluso si se consigue un buen equilibrio entre dureza y disgregabilidad, fue muy difícil controlar la fuerza de compresión en un intervalo amplio aceptable.

En general, se puede calcular la porosidad de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{La porosidad del comprimido (\%)} = (1 - \text{peso} / (\rho \times V)) \times 100$$

15

$\rho$ : la densidad verdadera del comprimido ( $\text{mg}/\text{mm}^3$ ),  
 $V$ : el volumen del comprimido ( $\text{mm}^3$ ),  
 $p$ : el peso del comprimido (mg).

- 20 En la presente invención, se puede calcular la porosidad de la capa externa de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{La porosidad de la capa externa (\%)} =$$

$$(1 - \text{peso} / (\rho \times 3,60 \times D^2 \times T)) \times 100$$

25

$\rho$ : la densidad verdadera de la capa externa ( $\text{mg}/\text{mm}^3$ ),  
 $D$ : el radio de la capa externa (parte inferior) (mm),  
 $T$ : el espesor de la capa externa (parte inferior) (mm),  
 $p$ : el peso de la capa externa (parte inferior) (mg).

30

En la presente invención, se calculó el espesor del núcleo interno como se describe a continuación. El espesor del comprimido completo se midió mediante un calibre digital (fabricado por Mitutoyo Co., Ltd.). El comprimido revestido por presión se dividió diametralmente, se analizó la superficie de la sección transversal utilizando un microscopio digital (VHX-500, fabricado por Keyence Co., Ltd.), y se midieron el espesor de la parte superior y de la parte inferior de la capa externa.

35

**El espesor del núcleo interno (mm) =**

**el espesor del comprimido completo (mm) – la suma (mm) de los**

40

**espesores de las porciones superiores e inferiores**

**de la capa externa.**

- 45 En la presente invención, el término "relación del espesor del núcleo interno" significa una relación entre el espesor del núcleo interno y el espesor de comprimido completo, es decir, la relación del espesor del núcleo interno en el área de la sección transversal paralela por el lado del comprimido. En el caso de que la relación del espesor del núcleo interno depende del sitio dividido, la relación mayor entre las superficies completas de la sección transversal se define como "la relación del espesor del núcleo interno".

50

**La relación entre el espesor del núcleo interno (%) =**

**el espesor del núcleo interno (mm) / el espesor del comprimido**

55

**completo (mm) x 100**

En la presente invención, la porosidad de la capa externa se disminuye preferentemente para aumentar la dureza en comparación con un comprimido general sin un núcleo interno. La porosidad del núcleo externo es generalmente de 1 a 40 %, y preferentemente de 1 a 30 %.

60

La presente invención se ilustra además mediante lo siguiente.

(1) Capa externa(a) Celulosa microcristalina

5 La celulosa microcristalina utilizada en el presente documento como un ingrediente esencial de la capa externa no se limita a una cualquiera específica siempre que se pueda administrar por vía oral. Un tamaño de partícula promedio preferido de una celulosa microcristalina utilizada como material de partida tiene 150 µm o menos, de forma más preferente 130 µm o menos, e incluso de forma más preferente 120 µm o menos con respecto al aspecto de la sensación en la cavidad oral, debido a que una formulación preparada utilizando celulosa microcristalina con un tamaño de partícula promedio grande proporciona una sensación arenosa en la cavidad oral después de la disgregación oral. El contenido de celulosa microcristalina utilizado en el presente documento es generalmente de 5 a 80 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente de 9 a 70 % en peso, y de forma más preferente de 20 a 50 % en peso, desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión. Los ejemplos de celulosa microcristalina utilizados en el presente documento incluyen CEOLUS™ (PH-101, PH-102, PH-301, PH-302, PH-F20J, KG-800, KG-1000, ST-02: fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), y AVICEL™ (PH-101, PH-102, PH301, PH-302, FD-101, FD-301, FD-F20: fabricado por FMC BioPolymer Co., Ltd). La celulosa microcristalina utilizada en el presente documento puede ser un tipo cualquiera de estas o una combinación de dos o más tipos de las mismas.

(b) Excipiente inorgánico

El excipiente inorgánico utilizado en el presente documento como ingrediente esencial de la capa externa incluye hidrogenofosfatos de calcio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, hidróxido de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco, óxido de magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética, bicarbonato de sodio, aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de calcio precipitado, talco, magnesia hidrato de alúmina, silicato de calcio, gel mixto de hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio secos, producto de coprecipitación de hidróxido de aluminio y bicarbonato de sodio, producto de coprecipitación de hidróxido de aluminio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio, y el producto de coprecipitación de hidróxido de aluminio y sulfato de aluminio potasio. Preferentemente, el excipiente inorgánico utilizado en el presente documento incluye hidrogenofosfatos de calcio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, hidróxido de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco, óxido de magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética, y bicarbonato de sodio, y más preferentemente, hidrógeno fosfatos de calcio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, hidróxido de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco, óxido de magnesio, y silicato de aluminio sintético, e incluso aún más preferentemente, hidrógeno fosfatos de calcio, silicato de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco, óxido de magnesio, silicato de aluminio sintético. Los excipientes inorgánicos más preferidos entre los relacionados anteriormente son los hidrogenofosfatos de calcio, en particular, hidrogenofosfato de calcio (fosfato cálcico), hidrogenofosfato de calcio anhidro (fosfato dicálcico anhidro), y fosfato cálcico monobásico (fosfato monocálcico). El excipiente inorgánico utilizado en el presente documento puede ser cualquier tipo de ellos o una combinación de dos o más tipos de los mismos. El contenido del excipiente inorgánico utilizado en el presente documento es un intervalo de 10 a 80 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente de 20 a 80 % en peso, y de forma más preferente de 30 a 60 % en peso, desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión.

(c) El ingrediente particular

Los ingredientes particulares como ingredientes esenciales de la capa externa de la presente invención se caracterizan por usar al menos un ingrediente seleccionado entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa. Un comprimido de disgregación oral revestido por presión sin el ingrediente particular (descrito a continuación) o un comprimido de disgregación oral revestido por presión con un ingrediente para aumentar la disgregabilidad diferente del anterior ingrediente particular no puede tener los efectos deseados, debido a que la porosidad de la capa externa del comprimido de disgregación oral revestido por presión debe disminuirse para aumentar la dureza de la capa externa en comparación con un comprimido normal sin un núcleo interno. Por el contrario, los inventores han descubierto que se pueden conseguir los efectos deseados cuando la capa externa comprende el ingrediente particular en combinación con celulosa microcristalina y excipientes inorgánicos.

(c-1) Crospovidona

La crospovidona utilizada en el presente documento no está específicamente limitada, pero en general, se puede usar en el presente documento la crospovidona adaptada a la Farmacopea Japonesa. Un tamaño de partícula promedio preferido de crospovidona utilizada como material de partida es, aunque no de forma limitativa, preferentemente de 10 a 200 µm, más preferentemente de 10 a 150 µm, e incluso de forma más preferente de 10 a 100 µm desde el punto de vista de la sensación en la cavidad oral, debido a que una formulación preparada utilizando crospovidona con un tamaño de partícula promedio proporciona una sensación arenosa en la cavidad oral después de la disgregación oral. A fin de conseguir el tamaño de partícula deseado, la crospovidona puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire o un molino de martillos. El contenido de crospovidona

utilizado en la parte externa está generalmente en un intervalo de 1 a 40 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente de 1 al 30 % en peso, más preferentemente de 1 al 20 % en peso, incluso de forma más preferente de 1 al 10 % en peso, y lo más preferente de 1 al 5 % en peso, desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión.

5

#### (c-2) Almidones

Los almidones utilizados en el presente documento pueden incluir almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de batata, almidón de frijol mungo, almidón de tapioca, y almidón parcialmente pregelatinizado, y, preferentemente almidón de maíz. En la presente invención, el almidón completamente pregelatinizado no se puede aplicar debido a su mala disgregabilidad. Estos almidones utilizados en el presente documento pueden ser de un tipo cualquiera de ellos o una combinación de dos o más tipos de los mismos. El tamaño de partícula promedio de los almidones es, aunque no de forma limitativa, preferentemente de 10 a 200  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 100  $\mu\text{m}$ , e incluso de forma más preferente de 10 a 50  $\mu\text{m}$ , desde el punto de vista de la sensación en la cavidad oral, debido a que una formulación preparada utilizando almidones con un tamaño de partícula promedio proporciona una sensación arenosa en la cavidad oral después de la disgregación oral. A fin de conseguir el tamaño de partícula deseado, los almidones pueden molerse opcionalmente con, por ejemplo, molinos de flujo de aire o un molino de martillos. Desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión, el contenido de almidones está en un intervalo de 1 a 40 % en peso según el peso total de la capa externa. Demasiado contenido de almidones conduce a una fluidez reducida y a una mala productividad en la compresión. De esta manera, el contenido de almidones está generalmente en un intervalo de 1 a 40 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente de 1 al 30 % en peso, más preferentemente de 1 al 20 % en peso, incluso de forma más preferente de 1 al 10 % en peso, y lo más preferente de 1 a 5 % en peso.

25

#### (c-3) Bajo contenido de hidroxipropilcelulosa sustituida (L-HPC)

El grado de sustitución en una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución de la presente invención no está limitado siempre que se adapte a la Farmacopea Japonesa, y generalmente el grado está en un intervalo de 7,0 al 12,9 %. El tamaño de partícula promedio de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución utilizada como material de partida está, aunque no de forma limitativa, preferentemente en un intervalo de 10 a 200  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 150  $\mu\text{m}$ , e incluso de forma más preferente 10 a 100  $\mu\text{m}$  o desde el punto de vista de la sensación en la cavidad oral, debido a que una formulación preparada utilizando hidroxipropilcelulosa con un tamaño de partícula promedio proporciona una sensación arenosa en la cavidad oral después de la disgregación oral. A fin de conseguir el tamaño de partícula deseado, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire o un molino de martillos. El contenido de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución utilizado en la capa externa está en un intervalo de 1 al 40 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente de 1 al 30 % en peso, más preferentemente de 1 al 20 % en peso, incluso de forma más preferente de 1 al 10 % en peso, y lo más preferente de 1 al 5 % en peso desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión.

40

#### (c-4) Carmelosa (CMC)

La carmelosa utilizada en el presente documento no está específicamente limitada, sino que, se puede usar en el presente documento la carmelosa adaptada a la farmacopea japonesa. El tamaño de partícula promedio preferido de la carmelosa utilizada como material de partida está, aunque no de forma limitativa, preferentemente en un intervalo de 10 a 200  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 150  $\mu\text{m}$ , e incluso de forma más preferente de 10 a 100  $\mu\text{m}$  desde el punto de vista de la sensación en la cavidad oral, debido a que una formulación preparada utilizando carmelosa con un tamaño de partícula promedio grande proporciona una sensación arenosa en la cavidad oral después de la disgregación oral. A fin de conseguir el tamaño de partícula deseado, la carmelosa puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire o un molino de martillos. El contenido de carmelosa utilizado en la parte externa está generalmente en un intervalo de 1 al 40 % en peso del peso total de la capa externa, preferentemente de 1 al 30 % en peso, más preferentemente de 1 al 20 % en peso, incluso de forma más preferente de 1 al 10 % en peso, y lo más preferente de 1 al 5 % en peso desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión.

55

Entre los ingredientes particulares descritos anteriormente, los ejemplos preferidos de los mismos incluyen crospovidona, almidones e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; de forma más preferente crospovidona y almidones; e incluso de forma más preferente crospovidona y almidón de maíz. Desde el punto de vista del equilibrio entre dureza y disgregabilidad, el ejemplo más preferido de los ingredientes particulares es crospovidona. El contenido de un ingrediente particular o el contenido total de ingredientes particulares utilizados en el presente documento está generalmente en un intervalo de 2 al 40 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente de 2 al 30 % en peso, más preferentemente de 2 al 20 % en peso, incluso de forma más preferente de 2 al 10 % en peso, y lo más preferente de 2 al 5 % en peso desde el punto de vista de la dureza, el tiempo de disgregación y el intervalo aceptable de la fuerza de compresión.

65

Ingredientes de formulación adicionales

Se pueden añadir ingredientes de formulación adicionales a la capa externa del comprimido de disgregación oral presente además de los ingredientes descritos anteriormente. Con respecto a los "ingredientes de formulación adicionales" en la invención, se pueden usar cualesquiera ingredientes de formulación en el presente documento siempre que los ingredientes afecten poco o nada la dureza y el tiempo de disgregación del comprimido sin ningún tipo de problemas en la formulación. Los ejemplos de los ingredientes adicionales utilizados en el presente documento incluyen otras cargas, disgregantes, aglutinantes, agentes edulcorantes, correctores del sabor/correctores del olor, estabilizante, tensioactivo, agentes fluidizantes, agentes antiestáticos, agentes de revestimiento, lubricantes, colorantes, aromas y similares. El contenido de los "ingredientes de formulación adicionales" está en el intervalo de 0,01 a 25 % en peso según el peso total de la capa externa, y cada contenido de los ingredientes esenciales anteriores se reduce correspondiendo a la cantidad de estos ingredientes adicionales en el comprimido.

15 Lubricante

En la presente invención, es preferible que el comprimido comprenda un lubricante entre los ingredientes de formulación adicionales en su capa externa. Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, éster de sacarosa de ácido graso, talco, aceite hidrogenado, y macrogol. Los ejemplos de estearato metálico incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de aluminio y similares, y entre los lubricantes, son preferibles ácido esteárico, estearato metálico, y en particular estearato de magnesio. El tamaño de partícula promedio del lubricante antes del proceso de formulación está en un intervalo de 0,5 a 50  $\mu\text{m}$ , y preferentemente 1 a 30  $\mu\text{m}$ . El contenido del lubricante está generalmente en un intervalo de 0,01 al 2,5 % en peso según el peso total de la capa externa, preferentemente 0,01 al 2 % en peso, e incluso de forma más preferente de 0,01 al 1 % en peso. En la presente invención, el lubricante puede añadirse a la formulación tanto por métodos lubricantes externos como por métodos lubricantes internos.

(2) Núcleo interno

En la presente invención, el núcleo interno no está específicamente limitado siempre que el núcleo interno tenga una buena disgregación y dispersabilidad oral. La capa externa de la presente invención puede proporcionar una dureza suficiente a todo el comprimido incluso cuando el núcleo interno del comprimido tiene mala formabilidad, de esta manera, la presente invención es también eficaz para un comprimido que contiene el núcleo interno que comprende un "material en polvo/granular con mala formabilidad". El "material en polvo/granular con mala formabilidad" significa un material en polvo/granular y/o un material granulado con mala formabilidad, y esto significa también que es imposible proporcionar una sustancia presionada o una sustancia presionada con una dureza extremadamente baja incluso si se produce la compresión. En detalle, esto significa que cuando la sustancia (50 mg) se comprime en un comprimido (diámetro de 6 mm) a una presión de 4 kN, es imposible proporcionar una sustancia presionada o se proporciona una sustancia presionada con una dureza extremadamente baja (10 N o menos) incluso si se produce la compresión. El tamaño de partícula promedio del "material en polvo/granular con mala formabilidad" utilizado en el presente documento es, aunque no de forma limitativa, generalmente de 3 mm o menos, preferentemente 1 mm o menos desde el punto de vista de la sensación en la cavidad oral, incluso de forma más preferente 300  $\mu\text{m}$  o menos, y lo más preferentemente 150  $\mu\text{m}$  o menos. En la presente invención, es preferible que el núcleo interno comprenda un principio activo, por ejemplo, incluyendo partículas funcionales (tales como una cápsula pequeña y un gránulo revestido) que contienen un principio activo; el polvo de un principio activo; o los polvos mixtos o el material granulado que se prepara añadiendo aditivos a la mencionada partícula funcional (tal como una pequeña cápsula y un gránulo revestido) que contienen un principio activo, o el polvo de un principio activo para mejorar la fluidez, la dispersabilidad y la capacidad de adherencia.

El mencionado material granulado puede prepararse mediante granulación en lecho fluidizado, un método de extrusión, un proceso de compresión en seco y un método de granulación, un método de granulación con rotor, un método de granulación en lecho fluidizado con rotor, un método de granulación con un mezclador de alta velocidad, y un método de granulación con fracturación.

Se pueden preparar partículas funcionales que comprenden un principio activo de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, los documentos JP 3(1991)-130214 A, JP 2007-63263 A, WO 2005/055989, y JP 2002-332226 A. En detalle, una pequeña cápsula entre las partículas funcionales incluye, por ejemplo, microcápsulas en el sentido amplio del término, tales como microcápsulas, cápsulas de una sola pieza, minicápsulas blandas, y microesferas.

Un gránulo revestido entre las partículas funcionales incluye, por ejemplo, gránulos revestidos con polímeros, gránulos revestidos con ceras, y gránulos revestidos con azúcares. Esto incluye también una partícula que puede estar inactivada por una formación de comprimidos a alta presión, tales como gránulos que contienen enzimas. Las diversas partículas revestidas descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, gránulos preparados por revestimiento de partículas granulares con capa de revestimiento, gránulos que comprenden un núcleo en sus partículas granulares, y gránulos mediante revestimiento de gránulos que comprenden un núcleo en sus partículas granulares;

que se diseñan para mejorar la liberación sostenida, solubilidad entérica, solubilidad gástrica, resistencia al calor, resistencia a la luz, estabilidad o sabor amargo. En la presente invención, el término "revestido" o "revestimiento" incluye el revestimiento de la superficie completa o de una parte de la superficie de un principio activo con un material de revestimiento. Como aparatos para este revestimiento, se puede mencionar una máquina de granulación de lecho fluidizado normal (incluyendo una máquina de granulación de lecho fluidizado con rotor, la máquina de granulación de lecho fluidizado Wurster y similares); para suprimir el engrosamiento de partículas en una etapa, se da preferencia a las máquinas de granulación de lecho fluidizado Wurster mejoradas equipadas con un aparato para la circulación forzada lateral (por ejemplo, SPC, fabricado por POWREX CORPORATION, y similares), las máquinas de granulación de lecho fluidizado híbridas equipadas con un mecanismo de molienda (de tipo impulsor de criba, de tipo estator con álabes, tornillos de estrella, desterronadores y similares) (por ejemplo, procesador de revestimiento y granulación de partículas superfina SFP01, fabricado por POWREX CORPORATION, y similares), y máquinas de granulación de lecho fluidizado rotatorias (por ejemplo, OMNITECS, fabricadas por NARA MACHINERY CO. LTD., y similares). Como aparatos para el secado por pulverización, se pueden usar secadores por pulverización normales (fabricados por OKAWARA CORPORATION, fabricados por OHKAWARA KAKOKI CO. LTD., fabricados por Yamato, fabricados por Niro, y similares).

El material del núcleo interno utilizado para la preparación de las partículas funcionales descritas anteriormente incluye, por ejemplo, esferas de celulosa microcristalina comercialmente disponibles, gránulos esféricos de sacarosa-almidón, gránulos esféricos de sacarosa purificada, gránulos esféricos de celulosa lactosa cristalina, D-manitol, fosfato cálcico dibásico anhidro, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares.

#### Principio activo

El principio activo utilizado en el comprimido de disgregación oral de la presente invención no está específicamente limitado siempre que el principio activo sirva como un principio farmacéuticamente activo para el tratamiento y la prevención de enfermedades y sea administrable por vía oral. El principio activo incluye, por ejemplo, aromas alimentarios; antiinflamatorios analgésicos antipiréticos; agentes psicotrópicos; hipnóticos; antiespasmódicos; fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central; agentes que mejoran el metabolismo cerebral; agentes que mejoran la circulación cerebral; antiepilépticos; simpaticomiméticos; digestivos; agentes antiulcerosos; agentes procinéticos; antiácidos; expectorantes antitusivos; agentes antimotilidad; antieméticos; estimulantes respiratorios; broncodilatadores; agentes antialérgicos; agentes cardiotónicos; agentes antiarrítmicos; diuréticos; vasoconstrictores; vasodilatadores coronarios; agentes vasodilatadores; vasodilatadores periféricos; fármacos antihiperlipémicos; colagogos; agentes quimioterapéuticos; fármacos para las complicaciones diabéticas; fármacos para tratar la osteoporosis; antirreumáticos; relajantes del músculo esquelético; supresores de la gota; anticoagulantes; agentes antineoplásicos y similares. El principio activo utilizado en el presente documento puede ser una sal del mismo o estar en forma libre siempre que esto sea farmacéuticamente aceptable. Asimismo, puede estar en forma de un solvato tal como alcoholato, e hidrato. Adicionalmente, el principio activo anterior puede utilizarse solo o en una combinación de dos o más de los tipos anteriores.

Cuando el núcleo interno en la presente invención comprende un principio activo, el contenido del principio activo en el núcleo interno es, aunque no de forma específicamente limitativa, 0,1 al 100 % en peso del peso total del núcleo interno, y preferentemente de 1 al 95 % en peso. El "contenido del principio activo en el núcleo interno" en la presente invención se basa en una forma de un "principio farmacéuticamente activo" empleada generalmente como fármaco, es decir, en el caso de un fármaco en forma de sal, se basa en la cantidad de sal. Asimismo, se puede añadir el principio activo anterior a la capa externa hasta una extensión que tenga poca o ninguna acción sobre la dureza y el tiempo de disgregación oral de la formulación final.

#### (3) Preparación del comprimido de disgregación oral revestido por presión

Se puede preparar el comprimido de disgregación oral revestido por presión de la presente invención usando una máquina formadora de comprimidos conocida capaz de preparar una formulación revestida por presión. Un comprimido de disgregación oral revestido por presión que contiene una gran cantidad de partículas funcionales similares a microcápsulas en su núcleo interno puede prepararse utilizando una máquina formadora de comprimidos para una formulación revestida por presión divulgada en el documento WO 2005/097041, etc., o una máquina de formación de comprimidos o método similar para la preparación de una formulación revestida por presión con un núcleo interno de mala formabilidad.

El procedimiento de laboratorio de la presente invención incluye lo siguiente:

Una mezcla de los ingredientes (a) - (c) descritos anteriormente se coloca en un troquel cuyo diámetro corresponde al del núcleo interno deseado, y el troquel se sacude suavemente para alisar la superficie del polvo (que es la parte inferior de la capa externa). En la mezcla, se coloca una cantidad adecuada de un material en polvo/granular con mala formabilidad como ingrediente para el núcleo interno, y el material distribuido en capas se presiona temporalmente a una presión relativamente baja usando una prensa mecánica manual. Esta sustancia presionada temporalmente se coloca sobre un punzón cuyo diámetro corresponde al de la formulación final concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se coloca hacia abajo.

El troquel se coloca por encima, y una cantidad adecuada de la mezcla anteriormente mencionada adicional de los ingredientes de la capa externa (para las partes laterales e inferiores de la capa externa) se coloca sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición entre el troquel y el punzón se presiona finalmente a un comprimido para preparar un comprimido de disgregación oral revestido por presión.

5

Otro ejemplo del procedimiento incluye lo siguiente:

Una mezcla de los ingredientes (a) - (c) descritos anteriormente se coloca en un troquel cuyo diámetro corresponde al del comprimido deseado y se presiona temporalmente a una presión relativamente baja utilizando una prensa mecánica manual. Además, un material en polvo/granular con mala formabilidad como ingrediente para el núcleo interno se coloca en un troquel cuyo diámetro corresponde al del núcleo interno y se presiona temporalmente a una presión relativamente baja utilizando una prensa mecánica manual. La sustancia presionada temporalmente para el núcleo interno se coloca concéntricamente sobre el material presionado temporalmente para la capa externa descrita anteriormente. El troquel se coloca por encima, y una cantidad adecuada de la mezcla anteriormente mencionada adicional de los ingredientes de la capa externa se coloca sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición entre el troquel y el punzón se presiona finalmente a un comprimido para preparar un comprimido de disgregación oral revestido por presión.

10

15

20

25

30

El material de la capa externa puede prepararse como un gránulo antes de la formación de comprimido de acuerdo con un método conocido en la materia. Por ejemplo, puede prepararse una formulación revestida por presión utilizando una mezcla homogénea de los anteriores ingredientes (a) - (c) de acuerdo con el método descrito anteriormente. Asimismo, cada ingrediente del anterior (a) - (c) se granula antes de la formación del comprimido, se añade un lubricante a la mezcla de los ingredientes granulados, y a continuación, puede prepararse la formulación revestida por presión utilizando la mezcla obtenida de acuerdo con el método anteriormente descrito. Adicionalmente, las porciones de cada ingrediente de anterior (a) - (c) se granulan antes de la formación del comprimido, el resto de los ingredientes de (a) - (c) y un lubricante se añaden a la mezcla de los ingredientes granulados, y a continuación, puede prepararse la formulación revestida por presión utilizando la mezcla obtenida de acuerdo con el método anteriormente descrito. El método de granulación incluye, por ejemplo, una granulación en lecho fluidizado, un método de extrusión, una compresión en un proceso en seco y un método de granulación, un método de granulación con rotor, un método de granulación en lecho fluidizado con rotor, un método de mezcla/granulación a alta velocidad, y un método de granulación con fracturación.

#### (4) Comprimido de disgregación oral revestido por presión

35

El comprimido de disgregación oral revestido por presión preparado como se ha descrito anteriormente significa una formulación que es se puede administrar sin agua y que muestra una rápida disgregación en la cavidad oral. En detalle, el comprimido de disgregación oral de la presente invención significa una formulación que es disgregable por vía oral principalmente mediante la saliva en aproximadamente 60 s, generalmente 45 s, y preferentemente 30 s.

40

Asimismo, el comprimido de disgregación oral de la presente invención tiene dureza suficiente para no desprenderse o agrietarse durante el proceso de fabricación o el transporte. En detalle, la dureza absoluta del comprimido de disgregación oral de la presente invención es 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más, y preferentemente 2,0 N/mm<sup>2</sup> o más.

45

La forma del comprimido de disgregación oral revestido por presión que es la formulación final de la presente invención puede ser, aunque no de forma específicamente limitativa, un comprimido con forma redonda, un comprimido en R de forma redondeada, un comprimido con forma redonda con esquinas en ángulo, diversos comprimidos con forma irregular y similares. Los diámetros de los comprimidos con forma redonda, el comprimido en R redondeado, y el comprimido con borde biselado de forma redondeada de la presente invención tiene generalmente 5 - 16 mm, y preferentemente 7 - 10 mm.

50

En la presente invención, el "porcentaje del espesor del núcleo interno" es generalmente 10 - 90 %, preferentemente 20 - 80 %, y más preferentemente 30 - 80 %. Asimismo, en la presente invención, el espesor de la capa externa es generalmente de 0,3 - 1,5 mm, y preferentemente de 0,4 - 1,0 mm.

55

En la presente invención, el porcentaje del volumen del núcleo interno por el volumen de la formulación final es de 10 - 80 %, y preferentemente de 20 - 70 %.

60

El comprimido de disgregación oral revestido por presión de la presente invención debe satisfacer la disgregabilidad oral y la dureza suficiente para mantener su forma como una formulación durante el proceso de fabricación, el proceso de distribución y la manipulación en escenarios de práctica médica y similares. Se requiere que la capa externa tenga una dureza suficiente ya que la presente invención se caracteriza por que la formulación de la presente invención contiene un material en polvo/granular con mala formabilidad en su núcleo interno. Además, se requiere la mayor dureza de la capa externa en comparación con la de un comprimido de disgregación oral convencional sin un núcleo. Es preferible la porosidad más baja de la capa externa en comparación con la de un comprimido convencional de tal manera que se pueda conseguir la dureza suficiente. La porosidad de la capa externa del comprimido de la presente invención es preferiblemente de 1 - 40 %, y más preferentemente de 1 al

65

30 %.

**Ejemplos**

5 A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, pero no debe considerarse como una limitación de la anterior.

10 Salvo que se indique de otra forma, hidrógeno fosfato de calcio, almidón de maíz, estearato de magnesio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), esferas de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina, la crospovidona y el talco utilizados utilizados en los Ejemplos son como sigue: Hidrogenofosfato de calcio anhidro (GS: fabricado por Kyowa chemical Co., Ltd.), almidón de maíz ((XX16) W: fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd), estearato de magnesio (ligero y vegetativo: fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), carmelosa (NS-300: fabricado por Gotoku Chemical Co., Ltd), hidroxipropilcelulosa (LH-21: fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE® CP-203: fabricado por Asahi KASEI Chemicals Co., Ltd.), celulosa microcristalina (CEOLUS® PH-101 o CEOLUS®PH-301: fabricado por Asahi KASEI Chemicals Co., Ltd.), crospovidona (Kollidon®CL: fabricado por BASF Japan Ltd., o Polyplasdone XL-10: fabricado por ISP Japan Ltd.), talco (fabricado por Hayashi-Kasei Co., Ltd.), eritritol (polvo fino: fabricado por Nikken Chemical Co., Ltd.).

20 Ejemplos 1-1 a 1-4: Estudio de los ingredientes particulares

<Preparación de comprimidos de disgregación oral revestidos por presión>

25 Se prepararon cuatro formulaciones con una capa externa diferente comprendiendo cada una un ingrediente particular que se muestra en la Tabla 1-1 de acuerdo con las fórmulas que se muestra en la tabla. En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de cada capa externa. Una parte de cada mezcla (40 mg) se colocó en un troquel (6 mm de diámetro), y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie del polvo (que es la parte inferior de la capa externa). En la mezcla, se colocaron 50 mg de esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE, CP-203) como un ingrediente de la capa interna, y a continuación, el material distribuido en capas se presionó temporalmente a una presión baja (3 kN) utilizando una prensa mecánica manual (un sistema de prensa hidráulica de aceite, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se coloca en un punzón (8 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se coloca hacia abajo. El troquel (8 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla de ingredientes anteriormente mencionada adicional de la capa externa (para las partes laterales y superiores de la capa externa, 140 mg) se colocó sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición entre el troquel y el punzón se presionó finalmente a una presión de 10 kN para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión deseados. Además, la dureza de un comprimido presionado (50 mg) preparado presionando solo las esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203) utilizadas en el presente documento a una presión de 4 kN en un punzón/troquel (6 mm de diámetro) fue menor de 10 N.

40

Tabla 1-1. Fórmula (mg)

		Ejemplos 1-1	Ejemplos 1-2	Ejemplos 1-3	Ejemplos 1-4
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00	50,00	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH101)	64,22	64,22	64,22	64,22
	Hidrogenofosfato de calcio GS	96,34	96,34	96,34	96,34
	Carmelosa (NS-300)	18,00	-	-	-
	Almidón de maíz	-	18,00	-	-
	L-HPC (LH-21)	-	-	18,00	-
	Crospovidona (Kollidon CL)	-	-	-	18,00
	Estearato de magnesio	1,44	1,44	1,44	1,44
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0

Tabla 1-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplos 1-1	Ejemplos 1-2	Ejemplos 1-3	Ejemplos 1-4
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH101)	35,7	35,7	35,7	35,7
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,5	53,5	53,5	53,5
	Carmelosa (NS-300)	10,0	-	-	-
	Almidón de maíz	-	10,0	-	-
	L-HPC (LH-21)	-	-	10,0	-
	Crospovidona (Kollidon CL)	-	-	-	10,0
	Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0

5 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza, y el espesor de los comprimidos del producto y la dureza absoluta, se calcularon HDBI y la porosidad del mismo. Los resultados se tabularon en la Tabla 1-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Como se describe en los Ejemplos 1-1 a 1-4, en el caso en que las capas externas de los comprimidos comprendan uno cualquiera de carmelosa, almidón de maíz, L-HPC, o crospovidona, se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad. Asimismo, en cada fórmula, la sensación en la cavidad bucal fue satisfactoria sin sensación de sequedad oral. El HDBI fue el más elevado cuando se usó crospovidona como el ingrediente particular. Todas las porosidades en cada capa externa fueron menores del 30 %.

Tabla 1-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplos 1-1	Ejemplos 1-2	Ejemplos 1-3	Ejemplos 1-4
Tiempo de disgregación oral (s)	15	14	17	10
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	4,2	4,2	5,0	4,2
HDBI	0,29	0,29	0,29	0,42
Porosidad en la capa externa (%)	26	24	27	28

15 Ejemplos comparativos 1-1 a 1-2: Comprimidos sin el ingrediente particular (1)

Se prepararon una formulación sin el ingrediente particular en su capa externa (Ejemplo comparativo 1-1) y una formulación que comprende croscarmelosa de sodio en su capa externa en vez del ingrediente particular (Ejemplo comparativo 1-2) como se describe en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 2-1. Ac-Di-Sol (fabricado por DSP Gokyo Food and Chemical Co., Ltd.) se usó como croscarmelosa de sodio.

Tabla 2-1. Fórmula (mg)

		Ejemplos 1-1	Ejemplos 1-2
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	71,42	64,22
	Hidrogenofosfato de calcio GS	107,14	96,34
	Croscarmelosa sódica	-	18,00
	Estearato de magnesio	1,44	1,44
	Total	230,0	230,0

Tabla 2-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo comparativo 1-1	Ejemplo comparativo 1-2
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH101)	39,7	35,7
	Hidrogenofosfato de calcio GS	59,5	53,5
	Croscarmelosa sódica	-	10,0
	Estearato de magnesio	0,8	0,8
	Total	100,0	100,0

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza, y el espesor de los comprimidos del producto y la dureza absoluta, se calcularon HDBI y la porosidad del mismo. Los resultados se tabularon en la Tabla 2-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Como se muestra en los resultados de los Ejemplos comparativos 1-1 y 1-2 del anterior, en el caso donde las capas externas del comprimido no comprendan el ingrediente particular de la presente invención, el tiempo de disgregación oral del mismo fue de más de 30 s, aunque la porosidad en la capa externa fue similar a la del Ejemplo 1. El HDBI, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad fue bajo (no más de 0,15).

Tabla 2-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo comparativo 1-1	Ejemplo comparativo 1-2
Tiempo de disgregación oral (s)	63	69
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	4,4	4,7
HDBI	0,07	0,07
Porosidad en la capa externa (%)	26	27

Ejemplo comparativo 1-3: Comprimido sin el ingrediente particular (2) (La capa externa en la referencia de patente 2)

Se preparó una formulación sin el ingrediente particular de la presente solicitud y otros ingredientes de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 2-4 similar a los Ejemplos en la referencia de patente 2 como se describe en el Ejemplo 1-1 de la presente solicitud. Señalar que el troquel y el punzón utilizados en el presente documento se aplicaron a una pequeña cantidad de estearato de magnesio. Se empleó Cellactose 80 (fabricado por MEGGLE co., Ltd.).

Tabla 2-4. Fórmula (mg)

		Ejemplo comparativo 1-3
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00
Capa externa	Cellactose 80 (material granulado de lactosa y celulosa en polvo)	180,00
	Estearato de magnesio	trazas
	Total	230,0

Tabla 2-5. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo comparativo 1-3
Capa externa	Cellactose 80 (material granulado de lactosa y celulosa en polvo)	100,0
	Estearato de magnesio	trazas
	Total	100,0

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 2-6 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. El comprimido del producto no se disgrega oralmente.

Tabla 2-6. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo comparativo 1-3
Tiempo de disgregación oral (s)	≥ 120
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	3,7
HDBI	≤ 0,03

Ejemplo comparativo 1-4: Comprimido sin el ingrediente (3) (la capa externa en la referencia de patente 1)

- 5 Se preparó una formulación sin el ingrediente particular en la capa externa como se describe en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 2-7. La fórmula de la capa externa fue la misma que la relación descrita en el Ejemplo 6 de la referencia de patente 6 (60 mg de eritritol, 19,5 mg de celulosa microcristalina, y 0,5 mg de estearato de magnesio).

10

Tabla 2-7. Fórmula (mg)

		Ejemplo comparativo 1-4
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00
Capa externa	Eritritol	135,00
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102)	43,90
	Estearato de magnesio	1,10
	Total	230,0

Tabla 2-8. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo comparativo 1-4
Capa externa	Eritritol	75,0
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102)	24,4
	Estearato de magnesio	0,6
	Total	100,0

- 15 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 2-9 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. Cuando se preparó el comprimido revestido por presión que contenía partículas que no se pueden formar de acuerdo con la capa externa descrita en el Ejemplo 6 de la referencia de patente 1, el tiempo de disgregación del mismo era corto, pero su dureza absoluta fue insuficiente y baja (menos de 1 N/mm<sup>2</sup>). De esta manera, se concluyó que no se puede conseguir una dureza suficiente del comprimido completo utilizando los
- 20 ingredientes divulgados en la referencia de patente 1 en la capa externa cuando se prepara el comprimido revestido por presión que contenía partículas que no se pueden formar.

Tabla 2-9. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo comparativo 1-4
Tiempo de disgregación oral (s)	12
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	0,4
HDBI	0,03

- 25 Ejemplos 2-1 a 2-5: Investigación de la relación de celulosa microcristalina (1)

Se prepararon cinco formulaciones con diferente cantidad de celulosa microcristalina en la capa externa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 3-1 como se describe en el Ejemplo 1-1 en el presente documento. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 8 kN en el Ejemplo 2-2, 15 kN en el Ejemplo 2-4, y 10 kN en otros Ejemplos.

30

Tabla. 3-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 2-1 80 %	Ejemplo 2-2 69,2 %	Ejemplo 2-3 35,7 %	Ejemplo 2-4 9,2 %	Ejemplo 2-5 5 %
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	-	124,56	64,22	16,56	-
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	144,00	-	-	-	9,00
	Hidrogenofosfato de calcio GS	25,56	36,00	96,34	144,00	115,56
	Almidón de maíz	-	18,00	18,00	18,00	-
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	9,00	-	-	-	54,00
	Estearato de magnesio	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0	230,0

Tabla 3-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 2-1 80 %	Ejemplo 2-2 69,2 %	Ejemplo 2-3 35,7 %	Ejemplo 2-4 9,2 %	Ejemplo 2-5 5 %
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)		69,2	35,7	9,2	-
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	80,0	-	-	-	5,0
	Hidrogenofosfato de calcio GS	14,2	20,0	53,5	80,0	64,2
	Almidón de maíz	-	10,0	10,0	10,0	-
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	5,0	-	-	-	30,0
	Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

5 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI de los mismos. Los resultados se tabularon en la Tabla 3-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Los porcentajes del espesor del núcleo interno por el espesor de cada uno de los comprimidos totales fueron del 38 % en el ejemplo 2-1, 34 % en el Ejemplo 2-2, 44 % en el Ejemplo 2-4, y 39 % en el Ejemplo 2-5.

10 En el caso de que el porcentaje de celulosa microcristalina estuviera en el intervalo de 5 a 80 % como se describe en los Ejemplos 2-1 a 2-5, se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad.

15 Tabla 3-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 2-1 80 %	Ejemplo 2-2 69,2 %	Ejemplo 2-3 35,7 %	Ejemplo 2-4 9,2 %	Ejemplo 2-5 5 %
Tiempo de disgregación oral (s)	17	26	14	7	12
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	4,6	5,7	4,2	2,7	2,8
HDBI	0,27	0,22	0,29	0,37	0,23

#### Ejemplos 2-6: Investigación de la relación de celulosa microcristalina (2)

20 Se prepararon una formulación que comprendía un 59,2 % de celulosa microcristalina y 30 % de excipiente inorgánico en su capa externa de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 3-4 como se describe en el Ejemplo 1-1. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 10 kN.

Tabla 3-4. Fórmula (mg)

		Ejemplo 2-6
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	106,60
	Fosfato dicálcico anhidro	54,00
	Almidón de maíz	18,00
	Estearato de magnesio	1,44
	Total	230,0

Tabla 3-5. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 2-6 59,2 %
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	59,2
	Fosfato dicálcico anhidro	30,0
	Almidón de maíz	10,0
	Estearato de magnesio	0,8
	Total	100,0

- 5 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 3-6 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. El porcentaje del espesor del núcleo interno por el espesor del comprimido total fueron del 31 %.
- 10 Se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad.

Tabla 3-6. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 2-6 59,2 %
Tiempo de disgregación oral (s)	17
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	5,7
HDBI	0,33

15 Ejemplos 3-1 a 3-3: Investigación de la relación del lubricante

Se prepararon formulaciones con diferente cantidad de lubricante en la capa externa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 4-1 como se describe en el Ejemplo 1-1 en el presente documento. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 15 kN en el Ejemplo 3-1, y de 10 kN en otros Ejemplos.

20

Tabla 4-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 3-1 0,1 %	Ejemplo 3-2 0,8 %	Ejemplo 3-3 1,6 %
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP203)	50,00	50,00	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	64,73	64,22	63,65
	Hidrogenofosfato de calcio GS	97,09	96,34	95,47
	Almidón de maíz	18,00	18,00	18,00
	Estearato de magnesio	0,18	1,44	2,88
	Total	230,0	230,0	230,0

Tabla 4-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 3-1 0,1 %	Ejemplo 3-2 0,8 %	Ejemplo 3-3 1,6 %
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	36,0	35,7	35,4
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,9	53,5	53,0
	Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0
	Estearato de magnesio	0,1	0,8	1,6
	Total	100,0	100,0	100,0

5 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI de los mismos. Los resultados se tabularon en la Tabla 4-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. En todos los comprimidos que se muestran en la Tabla 4-3, se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregación.

Tabla 4-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 3-1 0,1 %	Ejemplo 3-2 0,8 %	Ejemplo 3-3 1,6 %
Tiempo de disgregación oral (s)	10	14	14
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	7,5	4,2	3,9
HDBI	0,72	0,29	0,28

10

Ejemplos 4-1 a 4-4: Investigación de la relación del ingrediente particular (almidón de maíz)

15 Se prepararon formulaciones con diferente cantidad de lubricante en la capa externa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 5-1 como se describe en el Ejemplo 1-1 en el presente documento. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 10 kN.

Tabla 5-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 4-1 1 %	Ejemplo 4-2 10 %	Ejemplo 4-3 30 %	Ejemplo 4-4 40 %
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00	50,00	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	90,00	-	90,00	90,00
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	-	64,22	-	-
	Hidrogenofosfato de calcio GS	86,76	96,34	34,56	16,56
	Almidón de maíz	1,80	18,00	54,00	72,00
	Estearato de magnesio	1,44	1,44	1,44	1,44
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0

Tabla 5-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 4-1 1 %	Ejemplo 4-2 10 %	Ejemplo 4-3 30 %	Ejemplo 4-4 40 %
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH301)	50,0	-	50,0	50,0
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH101)	-	35,7	-	-
	Hidrogenofosfato de calcio GS	48,2	53,5	19,2	9,2
	Almidón de maíz	1,0	10,0	30,0	40,0
	Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0

20

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI de los mismos. Los resultados se tabularon en la Tabla 5-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Los porcentajes del espesor del núcleo interno por el espesor de cada uno de los comprimidos totales fueron del 40 % en el ejemplo 4-1, 39 % en el Ejemplo 4-3, y 38 % en el Ejemplo 4-4.

Como se muestra en el Ejemplo comparativo 1-1, el comprimido sin ningún almidón de maíz en la capa externa no se disgrega oralmente en 30 s, mientras que los comprimidos que comprenden de 1 % al 40 % de almidón de maíz en la capa externa consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad, como se describe en los Ejemplos 4-1 a 4-4. De esta manera, estos resultados muestran que se pueden proporcionar excelentes comprimidos de disgregación oral revestidos por presión cuando las capas externas comprenden 1 a 40 % de almidón de maíz.

Tabla 5-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 4-1 1 %	Ejemplo 4-2 10 %	Ejemplo 4-3 30 %	Ejemplo 4-4 40 %
Tiempo de disgregación oral (s)	15	14	9	7
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	4,2	4,2	3,0	2,1
HDBI	0,29	0,29	0,34	0,28

Ejemplos 5-1 a 5-4: Investigación de la relación del ingrediente particular (crospovidona)

Se prepararon formulaciones con diferente cantidad de crospovidona en la capa externa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 6-1 como se describe en el Ejemplo 1-1 en el presente documento. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 10 kN.

Tabla 6-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 5-1 1 %	Ejemplo 5-2 10 %	Ejemplo 5-3 20 %	Ejemplo 5-4 30 %
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00	50,00	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH301)	90,00	-	90,00	90,00
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH101)	-	64,22	-	-
	Hidrogenofosfato de calcio GS	86,76	96,34	52,56	34,56
	Crospovidona	1,80	18,00	36,00	54,00
	Estearato de magnesio	1,44	1,44	1,44	1,44
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0

Tabla 6-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 5-1 1 %	Ejemplo 5-2 10 %	Ejemplo 5-3 20 %	Ejemplo 5-4 30 %
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH301)	50,0	-	50,0	50,0
	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH101)	-	35,7	-	-
	Hidrogenofosfato de calcio GS	48,2	53,5	29,2	19,2
	Crospovidona	1,0	10,0	20,0	30,0
	Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI de los mismos. Los resultados se tabularon en la Tabla 6-3 para mostrar las

propiedades físicas de los comprimidos del producto. Los porcentajes del espesor del núcleo interno por el espesor de cada uno de los comprimidos totales fueron del 44 % en el ejemplo 5-1, 38 % en el Ejemplo 5-2, 38 % en el Ejemplo 5-3, 34 % en el Ejemplo 5-4.

- 5 Como se muestra en el Ejemplo comparativo 1-1, el comprimido sin ninguna crospovidona en la capa externa no se disgrega oralmente en 30 s, mientras que los comprimidos que comprenden de 1 % a 30 % de crospovidona en la capa externa consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad, como se describe en los Ejemplos 5-1 a 5-4. De forma notable, el escueto contenido de crospovidona proporcionó el mayor HDBI.

10

Tabla 6-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 5-1 1 %	Ejemplo 5-2 10 %	Ejemplo 5-3 20 %	Ejemplo 5-4 30 %
Tiempo de disgregación oral (s)	9	10	14	28
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	4,9	4,2	4,7	5,3
HDBI	0,54	0,42	0,33	0,19

Ejemplos 6-1 a 6-3: Investigación del espesor del núcleo interno (1)

- 15 Se prepararon formulaciones donde el espesor del núcleo interno es diferente entre sí de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 7-1. En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. La mezcla de la capa externa en una cantidad indicada en cada columna de "Peso de la capa externa (parte inferior)" en la Tabla 7-1 se colocó en un troquel con un diámetro indicado en cada columna de "núcleo interno" en la tabla. 7-1. El troquel se sacudió suavemente para suavizar la superficie del polvo. En la mezcla, se colocó la cantidad de esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203) indicada en la tabla, y se presionó el material distribuido en capas temporalmente a una baja presión de 3 kN utilizando una prensa mecánica manual (un sistema de prensa hidráulica de aceite, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se colocó en un punzón (8 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. El troquel (8 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla anteriormente mencionada adicional de los ingredientes de la capa externa en una cantidad indicada en cada columna de "Peso de la capa externa (partes lateral y superior)" en la Tabla 7-1 se añadió a la anterior. La composición entre el punzón y el troquel se presionó finalmente para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 15 kN.

30

Tabla 7-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 6-1	Ejemplo 6-2	Ejemplo 6-3
Estructura	Núcleo interno	Diámetro 6 mm	Diámetro 7,5 mm	Diámetro 6 mm
	Peso de la capa externa (parte inferior)	40 mg	96 mg	20 mg
	peso de la capa externa (partes lateral y superior)	140 mg	84 mg	90 mg
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00	120,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	64,73	64,73	39,56
	Hidrogenofosfato de calcio GS	97,09	97,09	59,33
	Almidón de maíz	18,00	18,00	11,00
	Estearato de magnesio	0,18	0,18	0,11
Total		230,0	230,0	230,0

Tabla 7-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 6-1	Ejemplo 6-2	Ejemplo 6-3
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	36,0	36,0	36,0
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,9	53,9	53,9
	Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0
	Estearato de magnesio	0,1	0,1	0,1
Total		100,0	100,0	110,0

- Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI de los mismos. Los resultados se tabularon en la Tabla 7-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Como se describe en los Ejemplos 6-1 a 6-3, en el caso donde el porcentaje del espesor del núcleo interno estuviera en un intervalo de 32 a 76 %, los comprimidos consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad.

Tabla 7-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 6-1	Ejemplo 6-2	Ejemplo 6-3
Tiempo de disgregación oral (s)	10	10	9
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	7,5	8,2	3,4
HDBI	0,72	0,82	0,40
Espesor del comprimido (mm)	2,75	2,70	2,94
Espesor del núcleo interno (mm)	1,05	0,87	2,22
Porcentaje de espesor del núcleo interno (%)	38	32	76

10 Ejemplos 6-4 a 6-5: Investigación del espesor del núcleo interno (2)

- Se prepararon formulaciones donde el espesor del núcleo interno es diferente entre sí de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 7-4. En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. La mezcla de la capa externa en una cantidad indicada en cada columna de "Peso de la capa externa (parte inferior)" en la Tabla 7-4 se colocó en un troquel (8 mm de diámetro). El troquel se sacudió suavemente para suavizar la superficie del polvo. En la mezcla, la cantidad de celulosa microcristalina a una baja presión utilizando una prensa mecánica manual (sistema de prensa hidráulica, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se colocó en un punzón (10 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. El troquel (10 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla anteriormente mencionada adicional de los ingredientes de la capa externa en una cantidad indicada en cada columna de "Peso de la capa externa (partes lateral y superior)" en la Tabla 7-4 se añadió a la anterior. La composición entre el punzón y el troquel se presionó finalmente para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 8 kN en el Ejemplo 6-4, y de 15 kN en el Ejemplo 6-5.

25

Tabla 7-4. Fórmula (mg)

		Ejemplo 6-4	Ejemplo 6-5
Estructura	Comprimido	Diámetro 10 mm	Diámetro 10 mm
	Núcleo interno	Diámetro 8 mm	Diámetro 8 mm
	Peso de la capa externa (parte inferior)	110 mg	70 mg
	Peso de la capa externa (partes lateral y superior)	240 mg	180 mg
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	150,00	250,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	126,00	90,00
	Fosfato dicálcico anhidro	188,65	134,75
	Almidón de maíz	35,00	25,00
	Estearato de magnesio	0,35	0,25
Total		500,0	500,0

Tabla 7-5. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 6-4	Ejemplo 6-5
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	36,0	36,0
	Fosfato dicálcico anhidro	53,9	53,9
	Almidón de maíz	10,0	10,0
	Estearato de magnesio	0,1	0,1
Total		100,0	100,0

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Los resultados se tabularon en la Tabla 7-6 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Como se describe en los Ejemplos 6-4 y 6-5, en el caso donde el porcentaje del espesor del núcleo interno estuviera en un intervalo de 32 a 76 %, los comprimidos consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad.

Tabla 7-6. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 6-4	Ejemplo 6-5
Tiempo de disgregación oral (s)	8	12
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	2,3	1,9
HDBI	0,28	0,16
Espesor del comprimido (mm)	4,42	4,28
Espesor del núcleo interno (mm)	2,06	3,05
Porcentaje de espesor del núcleo interno (%)	47	71

10 Ejemplo comparativo 2: Comparación de propiedades físicas con un comprimido normal

Se prepararon comprimidos normales donde las partículas que no se pueden formar se distribuyeron homogéneamente. En primer lugar, los ingredientes que se muestran en la tabla 7-7 se mezclaron homogéneamente en la relación indicada en la tabla. Se comprimó la mezcla en un comprimido (10 mm de diámetro) a una presión de 8 kN para preparar un comprimido normal. Señalar que el comprimido normal se preparó en las mismas condiciones que el comprimido revestido por presión del Ejemplo 6-4, tal como la cantidad de cada ingrediente por comprimido, el peso del comprimido, el diámetro del comprimido y la fuerza de compresión, excepto la diferente distribución de la partícula que no se puede formar.

Tabla 7-7. Fórmula (mg)

	Ejemplo comparativo 2
Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	150,00
Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	126,60
Fosfato dicálcico anhidro	188,65
Almidón de maíz	35,00
Estearato de magnesio	0,35
Total	500,0

20

Tabla 7-8. Relación de formulación (% en peso)

	Ejemplo comparativo 2
Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	30,0
Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	25,2
Fosfato dicálcico anhidro	37,7
Almidón de maíz	7,0
Estearato de magnesio	0,1
Total	100,0

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI de los mismos. Como se muestra en la Tabla 7-9, el comprimido normal tenía una dureza absoluta inferior y un tiempo de disgregación oral más largo en comparación con los del comprimido revestido por presión.

25

De esta manera, con respecto a un comprimido de disgregación oral que contiene una gran cantidad de partículas que no se pueden formar, se ha descubierto que el comprimido revestido por presión que contiene partículas que no

se pueden formar en el núcleo interno pueden alcanzar propiedades físicas comparables con los comprimidos normales donde las partículas que no se pueden formar están uniformemente distribuidas.

Tabla 7-9. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo comparativo 2 (comprimido normal)	Ejemplo 6-4 (comprimido revestido por presión)
Tiempo de disgregación oral (s)	17	8
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	2,0	2,3
HDBI	0,12	0,28

5

Ejemplos 7-1 a 7-3: Investigación de la porosidad de la capa externa

Se prepararon formulaciones con diferente porosidad entre sí en la capa externa de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 8-1 como se describe en el Ejemplo 1-1. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a presiones de 6 kN, 10 kN y 15 kN.

10

Tabla 8-1. Fórmula (mg)

		Ejemplos 7-1 a 7-3
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	64,22
	Hidrogenofosfato de calcio GS	96,34
	Almidón de maíz	18,00
	Estearato de magnesio	1,44
	Total	230,0

Tabla 8-2. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplos 7-1 a 7-3
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	35,7
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,5
	Almidón de maíz	10,0
	Estearato de magnesio total	0,8
		100,0

15

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor de los comprimidos del producto y la dureza absoluta, se calcularon HDBI y la porosidad del mismo. Los resultados se tabularon en la Tabla 8-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Los comprimidos consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad. Los comprimidos preparados por compresión a presiones comprendidas entre 6 kN y 15 kN tuvieron una dureza y disgregabilidad adecuadas, mostrando que el intervalo de presiones de compresión aceptable es amplio.

20

Tabla 8-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ejemplo 7-1	Ejemplo 7-2	Ejemplo 7-3
Fuerza de compresión	6 kN	10 kN	15 kN
Tiempo de disgregación oral (s)	10	14	25
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	2,2	4,2	5,4
HDBI	0,22	0,29	0,21
Porosidad en la capa externa (%)	25	24	20

25

Ejemplo 8: Comprimido de disgregación oral revestido por presión que contiene principio activo

(8-1) Comprimido revestido por presión que comprende acetaminofeno

5 1) Preparación de la partícula que comprende acetaminofeno (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.)

10 El acetaminofeno se revistió para preparar partículas que contienen acetaminofeno cuya tasa de revestimiento es del 10 % en peso. El material de revestimiento usado en el presente documento comprende Aquacoat™ (fabricado por Asahi Kasei Chemical Co., Ltd), triacetina y manitol en una relación de 100: 25: 50 (% en peso), respectivamente.

(2) Preparación del comprimido revestido por presión

15 Se preparó una formulación que contiene acetaminofeno de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 9-1 como se describe en el Ejemplo 1-1. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 8 kN.

Tabla 9-1. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 8-1
Núcleo interno	Partícula que contiene acetaminofeno	28,6
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	10,7
	Talco	10,7
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	64,22
	Hidrogenofosfato de calcio GS	96,34
	Crospovidona (Kollidon CL)	18,00
	Estearato de magnesio	1,44
	Total	230,0

20

Tabla 9-2. Fórmula (mg)

		Ejemplo 8-1
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	35,7
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,5
	Crospovidona (Kollidon CL)	10,0
	Estearato de magnesio	0,8
	Total	100,0

3) Resultados

25 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 9-3 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. Se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o menos y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad. De esta manera, se demostró que se podían preparar comprimidos de disgregación oral revestidos por presión preferibles en el caso que contuvieran un principio activo.

30

Tabla 9-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 8-1
Tiempo de disgregación oral (s)	8
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	4,1
HDBI	0,51

(8-2) Comprimido revestido por presión que comprende famotidina

1) Preparación de la partícula que comprende famotidina

- 5 A 567 g de agua purificada se añadieron 31,5 g de polisorbato 80 (polisorbato 80 según la farmacopea japonesa (HX): fabricado por NOF Co., Ltd.) y la mezcla se mezcló bien. Después, 73,5 g de talco (fabricado por Hayashi-Kasei Co., Ltd.) y 52,5 g de croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol: fabricada por FMC BioPolymer Co., Ltd.) se añadieron a lo anterior, y la solución se agitó bien ("Solución I").
- 10 Además, se añadió lentamente otra solución de hidróxido de sodio (2,85 g) en agua purificada (67,65 g) a 705 g de copolímero metacrílico LD (POLYQUID PA-30S: fabricado por Sanyo Chemical Industries Ltd.) y la solución se agitó bien ("Solución II"). A la Solución I se añadió la Solución II para suspender. La suspensión se tamizó con una malla (177 µm) para obtener una dispersión de revestimiento.
- 15 346,5 g de famotidina y 3,5 g de ácido silícico ligeramente anhidro (aerosil 200: fabricado por Nippon Aerosil Co., Ltd.) se tamizaron independientemente con una malla (500 µm) y se mezclaron bien en una bolsa de polietileno para preparar una composición que contiene fármaco. Después, la composición se pulverizó con la dispersión de revestimiento anteriormente preparada por encima de un granulador de lecho fluidizado Wurster provisto de circulación forzada (granulador de lecho fluidizado Wurster mejorado, MP-01 SPC, fabricado por Powrex Co.). La
- 20 pulverización se realizó a una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 80 a 90°C y una temperatura de aire de salida de 26 a 30°C, y la producción se realizó durante la pulverización del líquido pulverizado desde un pulverizador inferior a un caudal del 10 - 12 g/min, caudal del aire de pulverización de 80 l/min, presión del aire de pulverización de 0,2 - 0,3 MPa, presión del lado aire de 0,2 - 0,25 MPa, y caudal de entrada de aire de aproximadamente 0,30 - 0,55 m<sup>3</sup>/min. El revestimiento se completó cuando la cantidad de dispersión de
- 25 revestimiento fue de aproximadamente 1306 g, y las partículas resultantes se secaron hasta que la temperatura de aire de salida alcanzó 42°C. Las partículas obtenidas se tamizaron a través de un tamiz de malla 32 (500 µm) para preparar las partículas que contienen famotidina que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 165 µm.

(2) Preparación del comprimido revestido por presión

- 30 Se preparó una formulación que contenía las partículas que comprenden el principio activo en el núcleo interno de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 9-4. En el núcleo interno se utilizaron partículas mixtas de las partículas que contienen famotidina y crospovidona y partículas de talco. En primer lugar, se mezclaron los
- 35 ingredientes de la capa externa. Una parte de la mezcla (40 mg) se introdujo en un troquel (6 mm de diámetro) y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie del polvo (que es la parte inferior de la capa externa). En la mezcla, se introdujeron 50 mg de las partículas mixtas del núcleo interno, y a continuación, el material distribuido en capas se presionó temporalmente a una presión baja (3 kN) utilizando una prensa mecánica manual (un sistema de prensa hidráulica de aceite, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se colocó en un
- 40 punzón (8 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. El troquel (8 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla de ingredientes anteriormente mencionada adicional de la capa externa (para las partes laterales y superiores de la capa externa, 140 mg) se colocó sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición entre el troquel y el punzón se presionó finalmente a una presión de 8 kN para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión
- 45 deseados.

Tabla 9-4. Fórmula (mg)

		Ejemplo 8-2
Núcleo interno	Partícula que contiene famotidina	28,6
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	10,7
	Talco	10,7
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	64,22
	Hidrogenofosfato de calcio GS	96,34
	Crospovidona (Kollidon CL)	18,00
	Estearato de magnesio	1,44
	Total	230,0

Tabla 9-5. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 8-2
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	35,7
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,5
	Crospovidona (Kollidon CL)	10,0
	Estearato de magnesio total	0,8
		100,0

(8-3) Comprimido revestido por presión que comprende mosapride

5 1) Preparación de la partícula que comprende mosapride

Las partículas que contienen mosapride se prepararon como se describe en el Ejemplo 8-2 usando citrato de mosapride en lugar de famotidina.

10 (2) Preparación del comprimido revestido por presión

Se preparó una formulación que contenía las partículas que comprenden mosapride en el núcleo interno de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 9-6. En el núcleo interno se utilizaron partículas mixtas de las partículas que contienen mosapride y crospovidona y partículas de talco.

15 En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. Una parte de la mezcla (40 mg) se introdujo en un troquel (6 mm de diámetro) y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie del polvo (que es la parte inferior de la capa externa). En la mezcla, se introdujeron 50 mg de las partículas mixtas del núcleo interno, y a continuación, el material distribuido en capas se presionó temporalmente a una presión baja (3 kN) utilizando una  
 20 prensa mecánica manual (un sistema de prensa hidráulica de aceite, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se colocó en un punzón (8 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. El troquel (8 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla de ingredientes anteriormente mencionada adicional de la capa externa (para las partes laterales y superiores de la capa externa, 140 mg) se colocó sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición  
 25 entre el troquel y el punzón se presionó finalmente a una presión de 8 kN para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión deseados.

Tabla 9-6. Fórmula (mg)

		Ejemplo 8-3
Núcleo interno	Partícula que contiene mosapride	28,6
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	10,7
	Talco	10,7
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	64,22
	Hidrogenofosfato de calcio GS	96,34
	Crospovidona (Kollidon CL)	18,00
	Estearato de magnesio	1,44
	Total	230,0

30 Tabla 9-7. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 8-3
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	35,7
	Hidrogenofosfato de calcio GS	53,5
	Crospovidona (Kollidon CL)	10,0
	Estearato de magnesio	0,8
	Total	100,0

### 3) Resultados

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 9-8 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. Se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o corto y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad. El sabor derivado del mosapride quedó enmascarado, y la sensación en la cavidad oral fue buena.

Tabla 9-8. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 8-3
Tiempo de disgregación oral (s)	15
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	5,2
HDBI	0,34

#### (8-4) Comprimido revestido por presión que comprende partículas entéricas

##### 1) Partícula que contiene la partícula entérica

Se usaron como partículas entéricas las partículas rojas de las cápsulas Contac 600ST (Glaxo Smith Kline).

##### (2) Preparación del comprimido revestido por presión

Se preparó una formulación que contenía las partículas entéricas en el núcleo interno de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 9-9. En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. Una parte de la mezcla (40 mg) se introdujo en un troquel (6 mm de diámetro) y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie del polvo (que es la parte inferior de la capa externa). 50 mg de partículas Contac 600ST (50 mg) se colocaron sobre el polvo anterior, y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie del material estratificado. Después, 20 mg de la mezcla mencionada anteriormente adicional de los ingredientes de la capa externa (para la parte superior de la capa externa) se colocó sobre el material estratificado, y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie de la mezcla estratificada. La mezcla estratificada se presionó el material distribuido en capas temporalmente a una baja presión (1 kN) utilizando una prensa mecánica manual (un sistema de prensa hidráulica de aceite, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se colocó en un punzón (8 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. El troquel (8 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla de ingredientes anteriormente mencionada adicional de la capa externa (para las partes laterales y superiores de la capa externa, 120 mg) se colocó sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición entre el troquel y el punzón se presionó finalmente a una presión de 6 kN para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión deseados.

Tabla 9-9. Fórmula (mg)

		Ejemplo 8-4
Núcleo interno	Contact 600ST (partícula de liberación sostenida)	50,00
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	64,80
	Fosfato dicálcico anhidro	97,02
	Crospovidona	18,00
	Estearato de magnesio	0,18
	Total	230,0

Tabla 9-10. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 8-4
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	36,0
	Fosfato dicálcico anhidro	53,9
	Crospovidona	10,0
	Estearato de magnesio	0,1
	Total	100,0

3) Resultados

Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 9-11 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. Se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o corto y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que es un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad.

Tabla 9-11. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 8-4
Tiempo de disgregación oral (s)	5
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	2,4
HDBI	0,48
Porcentaje de espesor del núcleo interno (%)	49

(8-5) Comprimido revestido por presión que comprende microcápsulas de famotidina

1) Microcápsulas de famotidina

Las microcápsulas de famotidina usadas en la presente memoria eran perlas de agar que comprendían famotidina al 70 % suministradas por Riken Vitamin Co., Ltd.

(2) Preparación del comprimido revestido por presión

Se preparó una formulación que contenía las microcápsulas en el núcleo interno de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 9-12. Una mezcla particulada de las microcápsulas y partículas de eritritol (polvo fino: fabricado por Nikken Chemical Laboratory Co., Ltd.) se utilizó como núcleo interno.

En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. Una parte de la mezcla (40 mg) se introdujo en un troquel (6 mm de diámetro) y el troquel se sacudió suavemente para alisar la superficie del polvo (que es la parte inferior de la capa externa). En la mezcla, se introdujeron 57,2 mg de las partículas mixtas del núcleo interno, y a continuación, el material distribuido en capas se presionó temporalmente a una presión baja (3 kN) utilizando una prensa mecánica manual (un sistema de prensa hidráulica de aceite, fabricado por RIKEN). Esta sustancia presionada temporalmente se colocó en un punzón (8 mm de diámetro) concéntricamente de tal manera que para preparar la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. El troquel (8 mm de diámetro) cubrió lo anterior, y la mezcla de ingredientes anteriormente mencionada adicional de la capa externa (para las partes laterales y superiores de la capa externa, 140 mg) se colocó sobre la sustancia presionada temporalmente. La composición entre el troquel y el punzón se presionó finalmente a una presión de 6 kN para preparar los comprimidos de disgregación oral revestidos por presión deseados.

Tabla 9-12. Fórmula (mg)

		Ejemplo 8-5
Núcleo interno	Microcápsulas que contienen famotidina al 70 %	28,60
	Eritritol	28,60
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	64,80
	Fosfato dicálcico anhidro	97,02
	Crospovidona	18,00
	Estearato de magnesio	0,18
	Total	237,2

Tabla 9-13. Relación de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 8-5
Capa externa	Celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301)	36,0
	Fosfato dicálcico anhidro	53,9
	Crospovidona	10,0
	estearato de magnesio	0,1
	Total	100,0

**3) Resultados**

5 Se midieron el tiempo de disgregación oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Se tabularon los resultados en la Tabla 9-14 para mostrar las propiedades físicas del comprimido del producto. Se consiguieron un tiempo de disgregación oral de 30 s o corto y la dureza absoluta de 1,5 N/mm<sup>2</sup> o más para dar un HDBI alto que representa un índice del equilibrio entre la dureza y la disgregabilidad.

10

Tabla 9-14. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 8-5
Tiempo de disgregación oral (s)	15
Dureza absoluta (N/mm <sup>2</sup> )	2,3
HDBI	0,16
Porcentaje de espesor del núcleo interno (%)	40

15

Como se muestra anteriormente, los comprimidos revestidos por presión que contienen diferentes núcleos internos, tales como partículas esféricas (por ejemplo, CELPHERE), partículas revestidas con micropartículas, partículas entéricas, y microcápsulas se pueden preparar de forma que se proporcionan comprimidos de disgregación oral revestidos por presión con un equilibrio preferido entre dureza y disgregabilidad.

**Aplicabilidad industrial**

20

La presente invención puede proporcionar comprimidos de disgregación oral revestidos por presión cuyo núcleo interno tiene una mala formabilidad y que tiene un equilibrio preferido entre dureza y disgregabilidad.

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido de disgregación oral revestido por presión que tiene un núcleo interno que es un material en polvo/granular con mala formabilidad y una capa externa que rodea el núcleo interno, donde  
5 el núcleo interno tiene un espesor en el intervalo de 10 a 90 % del espesor del comprimido completo, y la capa externa consiste en (a) celulosa microcristalina, (b) uno o más excipientes inorgánicos, (c) uno o más ingredientes concretos seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y (d) uno o más ingredientes de formulación adicionales; donde la celulosa microcristalina (a) está contenida en el intervalo de 5 a 80 % en peso por 100 % en peso de la  
10 capa externa, el contenido del excipiente o excipientes inorgánicos (b) está contenido en el intervalo de 10 a 80 % en peso por 100 % del peso de la capa externa, el contenido total del ingrediente o ingredientes particulares (c) está en el intervalo de 1 a 40 % en peso por 100 % del peso de la capa externa,  
15 el contenido total del ingrediente o ingredientes de formulación adicional (d) está en el intervalo de 0,01 a 25 % en peso por 100 % del peso de la capa externa, y donde la porosidad en la capa externa es de 1 a 40 %.
2. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de la reivindicación 1 donde el núcleo interno comprende  
20 una partícula funcional de tipo microcápsula.
3. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de la reivindicación 1 donde el núcleo interno es un polvo, un material granulado o un material en polvo/granular de mala formabilidad, diferente a una partícula funcional de tipo microcápsula.  
25
4. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde los almidones son almidón de maíz.
5. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde  
30 los ingredientes concretos (c) se seleccionan entre el grupo que consiste en crospovidona y almidón de maíz.
6. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde los ingredientes concretos (c) son crospovidona.
- 35 7. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el núcleo interno tiene un espesor en el intervalo de 20 a 80 % del espesor del comprimido completo.
8. El comprimido de disgregación oral revestido por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el núcleo interno comprende un principio activo.