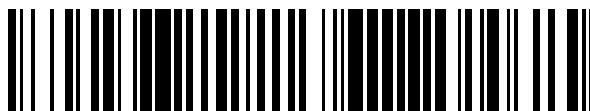


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 757**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01)	A61K 9/50	(2006.01)
A61K 47/04	(2006.01)	A61K 31/137	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 31/131	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2006 PCT/JP2006/323061**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2007 WO07055427**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006 E 06823462 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 1957051**

54 Título: **Comprimido que se desintegra rápidamente por vía oral**

30 Prioridad:

14.11.2005 JP 2005328722

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

05.03.2019

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**AKUTAGAWA, TOMOYA y
NARASAKI, MASAHIKO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 702 757 T3

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

DESCRIPCIÓN

Comprimido que se desintegra rápidamente por vía oral

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un comprimido intraoral de desintegración rápida. Más particularmente, la presente invención se refiere a que un comprimido que se desintegra rápidamente por vía intraoral puede formarse usando un aparato ordinario, tiene dureza sin problemas prácticos y se desintegra rápidamente con buena sensación en la cavidad oral.

10 Antecedentes de la técnica

[0002] Los comprimidos que se desintegran rápidamente por vía intraoral se desintegran rápidamente en la cavidad bucal y atraen la atención como una forma de dosificación para mejorar la facilidad de uso de los medicamentos y aumentar el cumplimiento de los pacientes. Se han inventado varios tipos de comprimidos de desintegración intraoralmente rápida. Los comprimidos que se desintegran rápidamente por vía intraoral contienen frecuentemente alcohol de azúcar como el manitol como excipiente, teniendo en cuenta la disolución rápida en la cavidad bucal. Sin embargo, el alcohol de azúcar es una causa importante de problemas en la formación de comprimidos (como adhesión) durante la formación del comprimido y, por lo tanto, deteriora la capacidad de moldeo por compresión y, por lo tanto, a veces hace difícil asegurar una dureza que no sea un problema práctico. En consecuencia, se ha descrito una técnica de compresión de comprimidos en la que se contiene una cantidad apropiada de agua durante la fabricación (véase, por ejemplo, la solicitud de patente japonesa abierta a consulta número H5-271054). Esta técnica generalmente requiere un aparato particular, sin embargo, y además la compresión se realiza bajo un nivel bajo de compresión, lo que resulta en una dureza limitada. Además, se ha descrito una técnica en la que se utiliza alcohol fino de azúcar con un tamaño de partícula promedio de 30 μm o menos para realizar la formación de comprimidos para formar comprimidos en condiciones secas (véase la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2003/0215500). Esta técnica también utiliza alcohol de azúcar como ingrediente principal. Por lo tanto, para evitar los problemas descritos anteriormente en la formación de comprimidos, inevitablemente se requiere un aumento en la cantidad de lubricante y la limitación de la presión en la preparación de comprimidos. Como resultado, se restringieron la dureza y la propiedad de desintegración intraoralmente rápida. Además, aunque se ha propuesto una técnica en la que se agrega un aglutinante como la celulosa (véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2003/0049315), la adición de un aglutinante plantea problemas como el deterioro de la sensación en la boca durante la desintegración de un comprimido en la cavidad bucal. Además, aunque se ha propuesto una técnica en la que un gránulo que contiene alcohol de azúcar que está recubierto con un desintegrante se somete a comprimidos para formar comprimidos (véase, la publicación internacional n° WO 2004/064810), la técnica tiene un problema tal que un tiempo de desintegración intraoral es largo. Además, la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0112196 describe un comprimido que comprende un gránulo que contiene un desintegrante tanto dentro como fuera del mismo. Sin embargo, dado que un gránulo no está recubierto con el desintegrante, la distribución del desintegrante difiere del comprimido de la presente invención y no se ejerce la ventaja de la presente invención. El documento WO2004075828 describe un núcleo de comprimido que se desintegra rápidamente que comprende la sustancia activa y un recubrimiento de película que comprende celulosa microcristalina y carragenina, en donde el núcleo comprende solo una carga. Los gránulos recubiertos de FR2795962 comprenden gránulos con un agente activo y un desintegrante, el recubrimiento se basa en un agente de recubrimiento (por ejemplo, etilcelulosa) y un desintegrante (por ejemplo, crospovidona).

15 Divulgación de la invención

[0003] Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un comprimido intraoral de desintegración rápida se puede formar utilizando un aparato ordinario, tiene dureza sin problema práctico y se desintegra rápidamente con buena sensación en la cavidad oral.

[0004] Los presentes inventores encontraron que si un comprimido se compone de un gránulo que comprende un desintegrante interior del mismo y recubierto con un disgregante según la reivindicación 1, un aparato ordinario puede ser utilizado para formar un comprimido que tiene una dureza sin problema práctico y se desintegra rápidamente con buenas sensaciones en la cavidad bucal.

[0005] En otras palabras, la presente invención es un comprimido intraoral de desintegración rápida producido por moldeo por compresión de un gránulo revestido con un desintegrante, en donde el gránulo comprende un desintegrante también en el interior del mismo y un fármaco en el interior y/o exterior del mismo según la reivindicación 1.

[0006] La presente invención también se puede expresar como un comprimido de desintegración rápida por vía oral producida por moldeo por compresión de un gránulo que se prepara a partir de polvo que comprende al menos un disgregante y después se recubre con un desintegrante, en donde se añade un fármaco durante la preparación de gránulos y/o durante el moldeo por compresión (según la reivindicación 1).

[0007] La presente invención es también un gránulo usado para formación de comprimidos, en donde el gránulo comprende un desintegrante interior del mismo, puede comprender además un fármaco, y se reviste con un disgregante según la reivindicación 16.

5 **[0008]** El comprimido de acuerdo con la presente invención puede formarse utilizando un aparato ordinario, tiene dureza sin problema práctico y se desintegra rápidamente con buena sensación en la cavidad oral.

Mejor modo de llevar a cabo la invención.

10 **[0009]** El fármaco usado en el comprimido de la presente invención no está particularmente limitado, en la medida en que no tienen propiedades que causan dificultades particulares en la fabricación del comprimido de la presente invención por un método de fabricación normal, pero excluyó ambroxol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos del medicamento pueden incluir uno o dos o más tipos de ingredientes activos seleccionados de medicamentos del sistema nervioso central, medicamentos del sistema nervioso periférico, medicamentos
15 cardiovasculares, medicamentos para órganos digestivos, preparaciones hormonales, medicamentos para órganos urogenitales, sangre y fluidos corporales, medicamentos metabólicos, preparaciones antigota, medicamentos antineoplásticos, medicamentos antialérgicos, broncodilatadores, antibióticos, medicamentos antimicrobianos, medicamentos antivirales, medicamentos para el cuidado de heridas, anticonvulsivos, medicamentos anticolinérgicos, medicamentos antihistamínicos, medicamentos antiinflamatorios, medicamentos anticolinérgicos,
20 medicamentos anticolinoplasticos, suplementos nutricionales, diagnósticos, narcóticos y fármacos antihipnóticos, analgésicos, supresores de la tos, expectorantes y similares.

[0010] Los ejemplos más específicos pueden incluir una o dos o más clases de ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en, por ejemplo, ácido ascórbico, acetaminofeno, etenzamida, alendronato, febuxostat, hidrocloreuro de clenbuterol, icosapentato de etilo, tacalcitol, picosulfato, alfalcidol, un compuesto descrito en la
25 Publicación Internacional N° WO99/26918, un compuesto descrito en la Publicación Internacional N° WO 01/53291, y un compuesto descrito en la Publicación Internacional N° WO 99/25686 y sus sales, e hidratos de estos compuestos y sales de los mismos.

30 **[0011]** De acuerdo con el comprimido de la presente invención, el fármaco está contenido al menos ya sea en el interior del gránulo que constituye el comprimido o el exterior del gránulo revestido con un disgregante. Sin embargo, es preferible que el fármaco esté contenido solo en el exterior del gránulo para asegurar una rápida desintegración.

35 **[0012]** El fármaco usado en el comprimido de la presente invención puede estar recubierto con un agente de recubrimiento de película, un excipiente, un aglutinante, un lubricante, o similares, dependiendo de sus propiedades, y un plastificante se puede añadir.

[0013] El desintegrante utilizado en el comprimido de la presente invención no se limita particularmente, en lo que es un disgregante utilizado para preparaciones farmacéuticas. Los ejemplos pueden incluir crospovidona, celulosa
40 cristalina, hidroxipropilcelulosa con un bajo grado de sustitución, croscarmelosa sódica, calcio carmeloso, sodio de carboxi almidón, carboximetil almidón sódico, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de grano parcial y almidón de hidroxipropilo. Se pueden usar uno o dos o más de estos. La crospovidona es particularmente preferible. El tipo de desintegrante utilizado para el recubrimiento de gránulos de acuerdo con la presente invención puede ser idéntico o diferente al utilizado dentro de los gránulos.

45 **[0014]** El desintegrante debe estar presente tanto en el interior del gránulo como en un recubrimiento sobre el gránulo que constituye el comprimido de la presente invención. Cuando el desintegrante está presente solo en el interior del gránulo o en un recubrimiento del gránulo, no se logra suficiente propiedad de desintegración intraoralmente rápida. La propiedad de desintegración intraoralmente rápida se refiere a una propiedad de desintegración dentro de 1 minuto a 30 segundos en la cavidad oral. Sin embargo, la propiedad de desintegración
50 intraoralmente rápida adecuada para un propósito es suficiente y no es necesaria para adherirse al valor absoluto.

[0015] El revestimiento con un desintegrante también contribuye a la mejora de la capacidad de moldeo por compresión. Es decir, la presencia de un desintegrante tanto en el interior del gránulo como en el recubrimiento de un gránulo es necesaria para una buena capacidad de moldeo por compresión.
55

[0016] Cuando un desintegrante está presente en el "interior" de un gránulo, la posibilidad de que el disgregante está presente también en una parte cerca de la superficie del gránulo no se excluye. Es preferible desde el punto de vista de asegurar la propiedad de desintegración rápida que un desintegrante presente en el interior de un gránulo se dispersa uniformemente en el gránulo junto con otros componentes del gránulo. Además, el desintegrante se puede agregar en el exterior de un gránulo además del interior de un gránulo y el recubrimiento en el gránulo.
60

[0017] Es suficiente que el desintegrante utilizado en la presente invención está presente en el interior de o en un revestimiento sobre un gránulo como se describe anteriormente, y la cantidad del disgregante no está particularmente limitada. Sin embargo, cuando la cantidad de desintegrante en el interior y en el recubrimiento de un gránulo es excesivamente grande, la sensación en la boca, la propiedad de desintegración y la capacidad de moldeo
65

por compresión se deterioran, y cuando la cantidad es excesivamente pequeña, la propiedad de desintegración y/o la capacidad de moldeo por compresión se deteriora.

5 **[0018]** Un contenido preferible del desintegrante está influenciado por especie de la droga, por una especie de disgregante usada, por tipo de aditivo, si el comprimido contiene un aditivo tal como un excipiente o un aglutinante se describe a continuación, su tamaño de partícula, los materiales de un aparato de fabricación, y similares, pero en general, la proporción del desintegrante contenido en el interior de un gránulo representa del 4 al 20% en peso de un comprimido completo, y la proporción del desintegrante contenido en el recubrimiento en un gránulo representa del 4 al 20% en peso de un comprimido completo.

10 **[0019]** Cuando la cantidad excede el rango, se considera probable desde el punto de vista de la propiedad de desintegración que la superficie de un comprimido o un gránulo está completamente recubierto con un disgregante y el mecanismo de este modo de conducción de agua se vuelve insuficiente para deteriorar la propiedad de desintegración. Sin embargo, cuando un excipiente descrito a continuación se usa en conjunto, el límite superior puede verse afectado por el tipo y tamaño de partícula del excipiente contenido en el interior del gránulo. Por ejemplo, cuando el excipiente en el interior de un gránulo es eritritol con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 μm , la propiedad de desintegración a veces puede empeorar cuando la proporción del desintegrante en el recubrimiento de un gránulo y en el interior del gránulo supera el 30% en peso del peso total. Incluso si se usa el mismo eritritol, cuando su tamaño de partícula promedio es de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 μm , la propiedad de desintegración puede llegar a ser pobre cuando la proporción del desintegrante en el recubrimiento de un gránulo y en el interior del gránulo excede el 20% en peso del peso total. Cuando un excipiente es manitol y su tamaño de partícula promedio es de aproximadamente 50 μm , la propiedad de desintegración a veces puede empeorar cuando la proporción del desintegrante en el recubrimiento de un gránulo y en el interior del gránulo supera el 30% en peso del peso total.

25 **[0020]** Un valor más preferible teniendo en cuenta la textura depende del tipo de un excipiente contenido en el interior del gránulo cuando un excipiente descrito a continuación se utiliza conjuntamente. Cuando se usa eritritol como excipiente, está presente de manera particularmente preferible de 4 a 8% en peso en el interior del gránulo con relación a un comprimido completo, y de 4 a 8% en peso en el recubrimiento con respecto a un comprimido completo. Sin embargo, cuando se usa manitol como excipiente, el rango preferido del contenido del desintegrante es el mismo que el descrito anteriormente, incluso teniendo en cuenta la textura.

35 **[0021]** El tamaño medio de partícula típico del disgregante utilizado en la presente invención es aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm . En general, las partículas más grandes son ventajosas en términos de propiedades de desintegración y velocidad de permeación. Por otro lado, las partículas más pequeñas con un mayor número de sitios de unión son ventajosas en términos de moldeabilidad por compresión. Un tamaño de partícula más pequeño también es preferible en términos de textura.

40 **[0022]** Preferiblemente, el gránulo de la presente invención contiene huecos en el interior del mismo, por lo que no dañan dureza práctica. La retención de dichos huecos en el interior del gránulo mejora la capacidad de moldeo por compresión y/o la propiedad de desintegración rápida.

45 **[0023]** Con el fin de retener tales huecos en un gránulo, un comprimido puede ser producido, por ejemplo, mediante la preparación de un gránulo que contiene un disgregante hinchado con agua y/o etanol y luego recubrir el gránulo con el desintegrante, seguido de secado y moldeo por compresión. Cuando no se agrega un aglomerante, la estructura de un gránulo antes del moldeo por compresión puede destruirse y, por lo tanto, se puede perder la función deseada de un comprimido, si se adopta un método de secado con una carga grande como el secado en lecho fluidizado. En este caso, se adopta preferentemente el secado por ventilación con una pequeña carga.

50 **[0024]** Los ejemplos de aditivos farmacéuticamente aceptables usados en el comprimido de la presente invención pueden incluir excipientes, lubricantes, ajustadores de pH, agentes enmascaradores del sabor, edulcorantes, acidificantes, refrigerantes, agentes espumantes, conservantes, fluidificantes, antioxidantes, colorantes, estabilizantes, surfactantes, agentes tamponantes, sabores, aglutinantes y solubilizantes de drogas. Un experto en la materia puede enumerar inmediatamente ejemplos específicos de estos aditivos.

55 **[0025]** Estos aditivos se pueden formular adecuadamente en el interior de un gránulo, en el exterior de un gránulo revestido con un desintegrante, en el revestimiento de un disgregante y en todos ellos, en la medida que no dañen las ventajas de la presente invención. Sin embargo, es preferible no contener un aglutinante para no deteriorar las buenas sensaciones en la cavidad bucal y mejorar la propiedad de desintegración.

60 **[0026]** Cualquier excipiente utilizado para preparaciones farmacéuticas se puede utilizar sin limitación, pero ejemplos de excipientes utilizados en el comprimido de la presente invención puede incluir azúcares tales como eritritol, manitol, xilitol, sorbitol, lactitol, paratinit, paratinosa, maltitol, maltosa, trehalosa, lactosa, sacarosa, glucosa, oligosacáridos, fructosa y maltosa y similares. Se pueden usar uno o dos o más tipos de estos excipientes. Particularmente, es preferible usar uno o más seleccionados de eritritol y manitol.

65

[0027] El excipiente utilizado en la presente invención está contenido en el interior de un gránulo que constituye un comprimido y/o en un revestimiento de un disgregante y/o en el exterior de un gránulo revestido con un disgregante. Aunque se requiere la adición de un excipiente para asegurar la capacidad de moldeo por compresión dependiendo del tipo de fármaco, si un experto en la técnica requiere o no la adición de tal excipiente, se puede determinar fácilmente.

[0028] Un intervalo preferible de un tamaño de partícula excipiente puede ser encontrado fácilmente a través del examen de la condición, como se requiere, por una persona experta en la técnica. El tamaño de partícula típico de un desintegrante es de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 μm . En general, un tamaño de partícula más pequeño es ventajoso en términos de propiedad y textura de desintegración, pero un tamaño de partícula de un excipiente apenas afecta a la capacidad de moldeo por compresión.

[0029] Cualquier lubricante utilizado para la preparación farmacéutica se puede utilizar sin limitación. Ejemplos del lubricante utilizado en el comprimido de la presente invención pueden incluir ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de aluminio, monoestearato de aluminio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, alcohol estearílico, talco, óxido de titanio, dióxido de silicio hidratado, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrógeno fosfato de calcio, aceite de ricino endurecido, aceite de colza endurecido, cera de carnauba, cera de abeja, cera microcristalina y lauril sulfato de sodio. Se pueden usar uno o dos o más tipos de estos lubricantes. Entre estos, es preferible usar uno o más seleccionados de ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio. Particularmente, es preferible una combinación de anhídrido silícico contenido en el interior de un gránulo y estearato de magnesio contenido en el exterior del gránulo.

[0030] La forma de la tabla de la presente invención no está particularmente limitada, por lo que puede producirse sin dificultad usando un aparato de fabricación ordinario o un aparato de fabricación con algunas modificaciones. Una forma de disco que es un concepto general para comprimidos puede mencionarse como un ejemplo típico. El tamaño total no está particularmente limitado. Por ejemplo, el diámetro más corto (diámetro para un comprimido de disco) está adecuadamente en el rango de 6 a 20 mm, preferiblemente de 8 a 12 mm. El grosor no está particularmente limitado, sino de 1 a 10 mm, preferiblemente de 2 a 8 mm.

[0031] El comprimido de la presente invención se puede producir sin dificultad usando un aparato de fabricación ordinario o un aparato de fabricación con algunas modificaciones. Por ejemplo, el comprimido se fabrica recubriendo un gránulo que contiene un desintegrante y, por necesidad, uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables con un desintegrante, y mediante moldeo por compresión del gránulo, así recubierto junto con uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0032] Con el fin de incorporar uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables en el interior de un gránulo, el gránulo se puede preparar después de mezclar un desintegrante antes de la preparación de un gránulo con aditivo(s) requerido(s). Para incorporar uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables en el exterior de un gránulo recubierto con un desintegrante, el gránulo recubierto con un desintegrante puede someterse a moldeo por compresión después de mezclarlo con los aditivos requeridos para formar un comprimido.

[0033] La presente invención es también un gránulo usado para el moldeo de un comprimido intraoralmente que se desintegra rápidamente, en el que el gránulo contiene un disgregante en el interior del mismo y puede contener un medicamento en el interior del mismo y está revestido con un disgregante. El gránulo puede contener uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables en su interior. Los ejemplos específicos y los ejemplos preferibles de estos aditivos pueden ser como se ejemplificó anteriormente, y el eritritol y el manitol son particularmente preferibles. Además, el gránulo preferiblemente contiene huecos en su interior y preferiblemente no contiene aglutinante. La crospovidona es preferible como un desintegrante contenido en el interior de un gránulo y en un recubrimiento.

[Ejemplos]

[0034] La presente invención se ilustrará haciendo referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no está limitada por estos Ejemplos.

[Métodos de evaluación]

[0035] Se emplearon los siguientes métodos de evaluación en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes.

- a) La "dureza" se midió utilizando un medidor de dureza de comprimidos TH-203MP de Toyama Sangyo Co., Ltd.
- b) La "friabilidad" se midió utilizando un comprobador de friabilidad de Kayagaki Irika Kogyo. Específicamente, se cargaron 55 comprimidos en el probador y se rotaron 100 veces. La friabilidad se expresó en % según (Peso inicial - Peso después de la prueba)/Peso inicial.
- c) La "evaluación sensorial" se realizó midiendo el tiempo requerido para desintegrar un comprimido en la cavidad bucal sin masticar. Para las preparaciones de placebo en los ejemplos/ejemplos comparativos, se utilizó una media de $N = 6$ de un macho adulto. Para tres preparaciones activas en los Ejemplos, se utilizó una media

de N = 3 de 3 machos adultos.

d) La "prueba de desintegración de la farmacopea japonesa" se realizó de acuerdo con el "método de prueba de desintegración de la farmacopea japonesa". Se utilizó agua MiliQ como líquido de prueba.

5 e) El "tiempo de penetración" se midió como el tiempo requerido para que el agua penetre en un comprimido completo después de que 1 ml de agua MiliQ coloreada con azul n.º 1 se colocara en una placa de Petri y se colocara un comprimido en ella.

[Ejemplo 1]

10 **[0036]** D-manitol, 264,4 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd., nombre comercial: Mannit P (tamaño medio de partícula: aproximadamente 50 µm), al igual que en los siguientes ejemplos), 14,2 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 20,3 g de crospovidona (ISP, nombre comercial; Polyplasdone XL-10 (tamaño de partícula promedio según la información del fabricante: 30 µm), al igual que en los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario) se introdujeron en un fluidizado secador de granulación de lecho (Powrex Corp., LAB-1). El
15 agua purificada que contenía 11,0 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 48,8 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,2 g de crospovidona hinchada. A 177,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 20,0 g de Febuxostat (Teijin Pharma Limited) y 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se
20 mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo 2]

25 **[0037]** Se suministraron D-manitol, 264,4 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 14,2 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 20,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 11,0 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 48,8 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua
30 purificada que contenía 1,2 g de crospovidona hinchada. A 177,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, 20,0 g de ácido ascórbico (Takeda Pharmaceutical Company Limited) y se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de
35 moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo de referencia 1]

40 **[0038]** D-manitol, se alimentaron 264,4 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 14,2 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 20,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 11,0 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 48,8 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua
45 purificada que contenía 1,2 g de crospovidona hinchada. A 177,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 20,0 g de clorhidrato de ambroxol (Nippon Bulk Yakuhin Co., Ltd.) y 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 120 mg y la formación de comprimidos se llevó a cabo usando
50 un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[0039] Los resultados de la evaluación de los comprimidos de los Ejemplos 1 a 2 y en el Ejemplo de Referencia 3 se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Presión de comprimido (KN)	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (seg)			Textura
					Evaluación sensorial	Prueba de desintegración JP	Tiempo de penetración	
Ejemplo 1 Febuxostat	9,3	120,3	5,4	0,3	14,3	18,3	18,7	Buena
Ejemplo 2 Ácido ascórbico	11,5	119,7	5,3	0,2	11,7	17,3	6,7	Buena
Ejemplo de referencia 1 Clorhidrato de ambroxol	11,0	119,5	5,7	0,2	8,6	15,3	5,5	Buena

[0040] Los resultados muestran que los comprimidos de la presente invención satisfacen todos los elementos de evaluación para la dureza, moldeabilidad de compresión (friabilidad) y la propiedad de desintegración. Además, se ha demostrado que todos estos efectos se pueden lograr independientemente del tipo de medicamento.

[Ejemplo 3]

[0041] El eritritol, 296,0 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd, grado 100M (tamaño medio de partícula: aproximadamente 15 µm), al igual que en los Ejemplos Comparativos 1 y 2 a continuación), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 21,9 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,1 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf.

[Ejemplo comparativo 1]

[0042] El eritritol, se alimentaron 325,2 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd) y 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 22,0 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf. Este ejemplo comparativo se realizó para confirmar el efecto de la presencia del desintegrante en el interior del gránulo sobre la capacidad de moldeo y la propiedad de desintegración rápida, y de este modo se produjo un comprimido que no contenía desintegrante en un gránulo.

[Ejemplo comparativo 2]

[0043] El eritritol, 310,8 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 14,6 g de celulosa de hidroxipropil (Nippon Soda Co., Ltd., HPC-L) se alimenta en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 21,9 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf. Este ejemplo comparativo se realizó agregando un aglutinante adicional, ya que los gránulos no pudieron

moldearse debido a un polvo de unión a los gránulos insuficiente y, como resultado, la propiedad de desintegración rápida no se pudo verificar en el Ejemplo comparativo 1. Los resultados de la evaluación de las comprimidos del Ejemplo 3, el Ejemplo comparativo 1 y el Ejemplo comparativo 2 se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

	Desintegrante (%)		Aglutinante (%)	Método de secado	Prensa de comprimidos (KN)	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (seg)		Textura
	Recubrimiento	Dentro del gránulo							Adición durante el mezclado	Evaluación sensorial	
Ejemplo 3	6	8	0	Secado por ventilación	7,2	199,6	3,1	0,5	6,6	8,2	Buena
Ejemplo comparativo 1 No desintegrante dentro del gránulo	6	0	0	Secado por ventilación	14,0	201,4	0,6	Inmedible	14,9	11,5	Buena
Ejemplo comparativo 2 No desintegrante dentro del gránulo Con aglutinante	6	0	4	Secado por ventilación	9,5	201,7	3,3	0,9	12,6	16,7	Buena

5 **[0044]** Según los resultados, el comprimido del Ejemplo Comparativo 1 tenía la dureza de sólo hasta 0,6 kgf incluso cuando la presión de formación de comprimidos de 2 veces que para los comprimidos del Ejemplo 3 se aplicó y era tan friable que la friabilidad no podía ser medida con el probador de friabilidad. Los comprimidos del Ejemplo Comparativo 1 son, por lo tanto, inapropiados para uso práctico. Este resultado muestra que la presencia de un desintegrante en el interior de un gránulo es esencial para la moldeabilidad de los comprimidos del Ejemplo 3.

10 **[0045]** En el Ejemplo Comparativo 2, los comprimidos se formaron con el aglutinante añadido a la formulación del Ejemplo Comparativo 1. El comprimido del Ejemplo Comparativo 2, aunque contiene el aglutinante, era más friable que el del Ejemplo 3, todavía tenía insuficiente capacidad de moldeo de compresión, y tuvo un tiempo de desintegración aproximadamente 2 veces mayor que en el Ejemplo 3. El resultado muestra que la presencia de un desintegrante en el interior de un gránulo mejora la propiedad de desintegración y la capacidad de moldeo por compresión.

15 Sin embargo, el mecanismo por el cual la capacidad de moldeo por compresión se mejora por la presencia de un desintegrante tanto en el interior de un gránulo como en un recubrimiento no se ha dilucidado.

[Ejemplo 4]

20 **[0046]** D-manitol, 318,0 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 9,2 g de crospovidona (ISP) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 5,0 g de crospovidona hinchada sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 14,6 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 0,6 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió

25 luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

30 [Ejemplo 5]

35 **[0047]** D-manitol, 303,4 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) se introdujeron en un secador de granulación en lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 14,6 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió

40 luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 120 mg y la preparación del comprimido se realizó usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 5 kgf.

45 [Ejemplo 6]

50 **[0048]** Se suministraron D-manitol, 296,1 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 21,9 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió

55 luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo 7]

60 **[0049]** Se suministraron D-manitol, 288,8 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 29,2 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así

65 obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió

luego a moldeo por compresión con una máquina rotativa de formación de comprimidos (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

5

[Ejemplo 8]

[0050] Se suministraron D-manitol, 281,5 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 36,5 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,3 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo 9]

[0051] Se suministraron D-manitol, 237,5 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 80,4 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo 10]

[0052] Se suministraron D-manitol, 318,0 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 9,1 g de crospovidona (ISP) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 5,0 g de crospovidona hinchada sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 14,6 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 0,6 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se secaron en un secador de granulación de lecho fluidizado. A 196,9 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo comparativo 3]

[0053] Se suministraron D-manitol, 318,0 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crospovidona (ISP) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 11,0 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 196,8 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo Comparativo 4]

[0054] Se suministraron D-manitol, 318,0 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.) y 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 29,3 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se

65

5 agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina rotativa de formación de comprimidos (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

[Ejemplo comparativo 5]

10 **[0055]** D-manitol, se alimentaron 331,3 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 13,2 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 9,5 g de crospovidona (ISP) en un secador de lecho fluidizado de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 5,7 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 189,0 g de los gránulos así obtenidos, se agregaron 8,0 g de crospovidona (ISP) seguido de mezcla primaria. Luego, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) seguido de una mezcla secundaria. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U).
15 Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 120 mg y la formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf.

20 **[0056]** Los resultados de la evaluación de los comprimidos de los Ejemplos 4 a 10 y Ejemplos Comparativos 3 a 5 se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Desintegrante (%)			Método de secado	Prensa de compresión (KN)	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración		Textura
	Recubrimiento	Dentro del gránulo	Adición durante el mezclado						Evaluación sensorial	Vel. de penetración	
Ejemplo 4	4	4	0	Secado por ventilación	12,1	119,7	5,5	0,3	6,1	5,7	Buena
Ejemplo 5	4	8	0	Secado por ventilación	12,2	120,1	5,7	0,2	5,7	4,5	Buena
Ejemplo 6	6	8	0	Secado por ventilación	11,1	120,8	5,3	0,3	5,7	5,4	Buena
Ejemplo 7	8	8	0	Secado por ventilación	11,5	121,1	5,3	0,2	6,2	5,8	Buena
Ejemplo 8	10	8	0	Secado por ventilación	10,3	120,7	5,2	0,2	6,3	5,1	Buena
Ejemplo 9	22	8	0	Secado por ventilación -	8,5	120,8	4,9	0,1	8,7	7,7	Buena *Ligeramente más áspera que en los ejemplos 4 a 8 *El comprimido tiene un núcleo duro y se disolvía más difícilmente que los de los ejemplos 4 a 8
Ejemplo 10	4	4	0	Secado en lecho fluidizado	14,5	120,2	5,7	0,2	6,9	5,8	
Ejemplo Comparativo 3	0	8	0	Secado por ventilación	19,0	120,5	5,4	0,4	10,4	9,6	Buena *El comprimido tiene un núcleo duro y se disolvía más difícilmente que los de los ejemplos 4 a 8
Ejemplo Comparativo 4	8	0	0	Secado por ventilación	16,1	120,0	5,6	0,3	12,3	11,9	Buena *El comprimido tiene un núcleo duro y se disolvía más difícilmente que los de los ejemplos 4 a 8
Ejemplo Comparativo 5	0	4	4	Secado por ventilación	17,5	120,3	5,5	0,3	8,6	7,7	Buena

[0057] En los Ejemplos 4 a 9, se utilizó manitol como excipiente en el interior del gránulo y eran variadas las proporciones del disgregante (% en peso) en el interior del gránulo y en el revestimiento. Se demostró que todos estos comprimidos satisfacen todos los elementos de evaluación de la dureza, la capacidad de moldeo por compresión (friabilidad) y la propiedad desintegradora. Los resultados muestran que los elementos de evaluación se satisfacen cuando las proporciones de un desintegrante tanto en el interior de un gránulo como en un recubrimiento pueden ser de al menos 4 a 20% en peso, y que la textura y la propiedad de desintegración se reducen ligeramente cuando el contenido de el desintegrante en el recubrimiento es más del 20% en peso (Ejemplo 9).

[0058] Además, cuando se utilizó el secado en lecho fluidizado como un método de secado en lugar de secado de ventilación, también se consiguió la ventaja de la presente invención, pero se requería una presión de formación de comprimidos ligeramente superior (Ejemplo 10). En consecuencia, se ha demostrado que el secado por ventilación es más deseable que el secado en lecho fluidizado. Se considera que la razón es la siguiente: el secado en lecho fluidizado causa algunos cambios en la estructura del gránulo y uno de ellos es una reducción en el número y tamaño de huecos en un gránulo en comparación con el caso del secado por ventilación, lo que lleva a deterioro en la moldeabilidad por compresión.

[0059] El comprimido del Ejemplo Comparativo 3 no se revistió por un disgregante. El comprimido era inferior al comprimido de la presente invención en cuanto a la propiedad de desintegración y la capacidad de moldeo por compresión, y la presión del comprimido superaba el límite práctico.

[0060] El comprimido del Ejemplo Comparativo 4 no contenía disgregante en el interior del gránulo. El comprimido también fue muy inferior al comprimido de la presente invención en cuanto a propiedades de desintegración y capacidad de moldeo por compresión, y la presión del comprimido superó el límite práctico.

[0061] El comprimido del Ejemplo Comparativo 5 contenía un disgregante en el interior del gránulo y también en el exterior del gránulo, pero no se revistió con el disgregante. El comprimido requería una presión de comprimido más alta que el comprimido de la presente invención y era inferior en la capacidad de moldeo por compresión. Se ha confirmado que no es suficiente que un desintegrante esté contenido simplemente en el exterior de un gránulo además de en el interior de un gránulo y que también se requiera el recubrimiento con un desintegrante.

[0062] Por consiguiente, se muestra que se requiere la presencia de un desintegrante en el interior de un gránulo y en un recubrimiento sobre el gránulo para una buena capacidad de moldeo por compresión, propiedades de desintegración y suficiente dureza. Incluso cuando los comprimidos tenían el mismo contenido total del desintegrante (Ejemplo 4 en la Tabla 3 y los Ejemplos Comparativos 3 a 5), solo el comprimido de la presente invención (Ejemplo 4 en la Tabla 3) tenía una buena capacidad de moldeo por compresión, propiedades de desintegración y suficiente dureza. Estos resultados indican que la presente invención tiene una ventaja tal que las propiedades requeridas para un comprimido de rápida desintegración se pueden lograr con una cantidad menor de un desintegrante.

[Ejemplo 11]

[0063] El eritritol, 318,0 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd, grado 50M (tamaño medio de partícula: aproximadamente 35 μ m), al igual que en los Ejemplos 12 a 15 a continuación), 12,7 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 9,1 g de crospovidona (ISP) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 5,0 g de crospovidona hinchada sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 14,6 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 0,6 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 196,9 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf. La evaluación se realizó después de que el comprimido se almacenó en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente durante 3 días para estabilizar la dureza y la friabilidad.

[Ejemplo 12]

[0064] El eritritol, 303,4 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd.), 12,9 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 13,7 g de crospovidona (ISP) se introduce en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 7,4 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 21,9 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 0,8 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,2 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-

AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf. La evaluación se realizó después de que el comprimido se almacenó en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente durante 3 días para estabilizar la dureza y la friabilidad.

[Ejemplo 13]

[0065] El eritritol, 288,7 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crosopovidona (ISP) se introduce en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crosopovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 29,1 g de crosopovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crosopovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,1 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf. La evaluación se realizó después de que el comprimido se almacenó en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente durante 3 días para estabilizar la dureza y la friabilidad.

[Ejemplo 14]

[0066] El eritritol, 274,1 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 18,3 g de crosopovidona (ISP) se introduce en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crosopovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 43,8 g de crosopovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crosopovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,1 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 2,9 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf. La evaluación se realizó después de que el comprimido se almacenó en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente durante 3 días para estabilizar la dureza y la friabilidad.

[Ejemplo 15]

[0067] El eritritol, 237,5 g (NIKKEN Fine Chemicals Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 69,6 g de crosopovidona (ISP) se introduce en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crosopovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 29,3 g de crosopovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crosopovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,2 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: peso del comprimido fue de 120 mg y de formación de comprimidos se llevó a cabo usando un punzón plano de Φ 8 mm con una línea de corte y un borde redondo para obtener dureza de aproximadamente 5 kgf. La evaluación se realizó después de que el comprimido se almacenó en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente durante 3 días para estabilizar la dureza y la friabilidad.

[0068] Los resultados de la evaluación de los comprimidos de los Ejemplos 11 a 15 se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	Desintegrante (%)			Método de secado	Prensa de comprimidos (KN)	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (seg)		Textura
	Recubrimiento	Dentro del gránulo	Adición durante el mezclado						Evaluación sensorial	Vel. de penetración	
Ejemplo 11	4	4	0	Secado por ventilación	8,1	120,7	3,1 (durante fabricación 2,3)	Inmedible	8,2	5,5	Buena
Ejemplo 12	6	6	0	Secado por ventilación	10,5	121,2	4,8 (durante fabricación 3,4)	0,4	14,6	7,9	Buena
Ejemplo 13	8	8	0	Secado por ventilación	8,7	119,5	4,7 (durante fabricación 3,5)	0,4	22,7	10,1	Buena El comprimido tenía un núcleo duro y era difícil de disolver
Ejemplo 14	8	12	0	Secado por ventilación	8,1	120,0	4,4 (durante fabricación 3,5)	0,3	29,2	13,1	Buena El comprimido tenía un núcleo duro y era difícil de disolver

[0069] En los Ejemplos 11 a 15, eritritol se utilizó como un excipiente en el interior del gránulo, y las proporciones del disgregante (% en peso) en el interior del gránulo y en el revestimiento eran variadas. La dureza, la capacidad de moldeo por compresión (friabilidad) y la propiedad de desintegración de todas estas comprimidos estaban dentro del rango permitido. Sin embargo, en comparación con los resultados en la Tabla 3, los rangos tienden a ser más estrechos que los obtenidos con manitol. En otras palabras, cuando se usa eritritol, los elementos de evaluación se satisfacen si la proporción de un desintegrante tanto en el interior de un gránulo como en un recubrimiento puede ser de al menos 4 a 8% en peso. Sin embargo, cuando el contenido del desintegrante en el interior de un gránulo es de 8% en peso o más, la textura y las propiedades de desintegración se deterioran ligeramente (Ejemplo 13-14), y cuando el contenido excede el 20% en peso, la propiedad de desintegración en particular es reducida (Ejemplo 15).

[0070] Para todos los comprimidos, la dureza se incrementó 3 días después de la fabricación. Se ha demostrado que la dureza aumenta con algún mecanismo a lo largo del tiempo después de la fabricación, al menos en el caso de usar eritritol.

[Ejemplo 16]

[0071] El ácido ascórbico, 36,6 g (Takeda Pharmaceutical Company Limited, 80 de malla), 201,0 g de D-manitol (Towa Chemical Industry Co., Ltd., Mannit P), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation, Adsolider 101) y 54,8 g de crospovidona (ISP, Polyplasdon XL-10) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada (XL-10) sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 43,9 g de crospovidona (XL-10) y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada (XL-10). Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf.

[Ejemplo 17]

[0072] El ácido ascórbico, 36,5 g (Takeda Pharmaceutical Company Limited, 80 de malla), 201,0 g de D-manitol (Towa Chemical Industry Co., Ltd., Mannit P), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation, Adsolider 101) y 54,8 g de crospovidona (ISP, Polyplasdon INF-10 (tamaño de partícula promedio según la información del fabricante: 11 μ m)) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada (INF-10) sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 43,9 g de crospovidona (INF-10) y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada (INF-10). Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf.

[Ejemplo 18]

[0073] El ácido ascórbico, 36,6 g (Takeda Pharmaceutical Company Limited, 80 de malla), 201,0 g de D-manitol (Towa Chemical Industry Co., Ltd., Mannit P), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation, Adsolider 101) y 54,8 g de crospovidona (ISP, Polyplasdon INF-10) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada (INF-10) sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 43,9 g de crospovidona (XL-10) y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada (INF-10). Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf.

[Ejemplo 19]

[0074] El ácido ascórbico, 36,5 g (Takeda Pharmaceutical Company Limited, 80 de malla), 201,1 g de D-manitol (Towa Chemical Industry Co., Ltd., Mannit P), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation, Adsolider 101) y 54,8 g de crospovidona (ISP, Polyplasdon INF-10) se introdujeron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). Se pulverizó agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada (INF-

10) sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 43,9 g de crospovidona (XL, tamaño de partícula promedio según la información del fabricante: 100 μ m) y se recubrieron con polvo con agua purificada que contiene 1,1 g de crospovidona hinchada (INF-10). Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador. A 197,0 g de los gránulos recubiertos con el desintegrante así obtenido, se agregaron 3,0 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se mezclaron. La mezcla se sometió luego a moldeo por compresión con una máquina de compresión rotatoria (HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-AP6SS-U). Las condiciones de moldeo fueron las siguientes: el peso del comprimido fue de 200 mg y la formación de comprimidos se realizó utilizando un punzón plano de Φ 10 mm con una línea de escisión y un borde redondo para obtener una dureza de aproximadamente 3 kgf.

10 **[0075]** Los resultados de la evaluación de los comprimidos de los Ejemplos 16 a 19 se muestran en la Tabla 5. Los números en los paréntesis en el elemento de disgregante (%) en la Tabla 5 son tamaños medios de partícula de acuerdo con la información suministrada por el fabricante.

[Tabla 5]

	Desintegrante (%)			Método de secado	Prensa de comprimidos (KN)	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (seg)		Textura
	Recubrimiento	Dentro del gránulo	Adición durante el mezclado						Evaluación sensorial	Vel. de penetración	
Ejemplo 16	12 (31 μm)	18 (31 μm)	0	Secado por ventilación	8,0 Incidencia de desprendimiento	199,4	3,3	0,3	7,9	7,1	Buena
Ejemplo 17	12 (11 μm)	18 (11 μm)	0	Secado por ventilación	6,6 Incidencia de pérdida de brillo	198,9	3,0	0,2	10,6	10,2	Buena
Ejemplo 18	12 (31 μm)	18 (11 μm)	0	Secado por ventilación	7,8	201,0	2,8	0,2	9,1	7,4	Buena
Ejemplo 19	12 (100 μm)	18 (11 μm)	0	Secado por ventilación	7,2 Incidencia de desprendimiento	198,9	3,0	0,2	8,4	6,7	Buena

5 **[0076]** En los Ejemplos 16 a 19, en las proporciones (% en peso) del desintegrante en el interior del gránulo y en el recubrimiento se mantiene constante y el tamaño medio de partícula del desintegrante utilizado fue variada. Cuando se usó el desintegrante con un tamaño de partícula promedio de 11 μm tanto en el interior del gránulo como en el recubrimiento (Ejemplo 17), el tiempo de desintegración y el tiempo de permeación se retrasaron ligeramente en comparación con los obtenidos con el desintegrante con un tamaño de partícula promedio de 31 μm (Ejemplo 16).
 10 Cuando el tamaño de partícula promedio fue de 11 μm en el interior del gránulo y 31 μm en el recubrimiento (Ejemplo 18), toda la moldeabilidad, el tiempo de desintegración y el tiempo de permeación fueron superiores a los obtenidos con el desintegrante con un tamaño de partícula promedio de 11 μm tanto en el interior del gránulo como en el revestimiento (Ejemplo 17). Se ha demostrado que cuando el tamaño de partícula promedio era de 11 μm en el interior del gránulo y de 100 μm en el recubrimiento (Ejemplo 19), tanto el tiempo de desintegración como el tiempo de permeación eran más cortos que los del comprimido recubierto con el gránulo con un tamaño de partícula promedio de 31 μm (Ejemplo 18). Los resultados anteriores muestran lo siguiente: en términos de propiedad de desintegración y tiempo de permeación, es ventajoso usar un desintegrante con un tamaño de partícula más grande, mientras que en términos de moldeabilidad, es ventajoso usar un desintegrante con un tamaño de partícula más pequeño. Sin embargo, el exceso de partículas finas de crospovidona en la superficie de un gránulo causa la adherencia (pérdida de brillo de una mano de mortero).

[Ejemplo 20] Análisis de superficie de gránulos con espectrómetro fotoelectrónico de rayos X (XPS, ESCA)

20 **[0077]** La cantidad de nitrógeno en la superficie de un gránulo preparado y que de un gránulo revestido con un agente de desintegración se midió con un ESCA para confirmar que el recubrimiento con crospovidona fue proporcionado por la operación de recubrimiento desintegrante descrito anteriormente. Esta medición se llevó a cabo en el Nitto Analytical Techno Center por comisión.

25 **[0078]** La ESCA es uno de los aparatos de análisis de superficie representativos y se utiliza para el análisis de elementos y el estado del enlace químico en la región a la profundidad de varios nm de una superficie sólida. Cuando se irradian rayos X blandos a una energía específica sobre la superficie de una muestra sólida a alto vacío, se emiten fotoelectrones de la muestra por el efecto fotoelectrónico. Los fotoelectrones se introducen en un analizador, donde los fotoelectrones se separan de acuerdo con la energía cinética de los electrones y se detectan como espectros. Solo los fotoelectrones en la región a la profundidad de varios nm que escapan de la superficie de la muestra sin dispersión inelástica se detectan como un pico y se usan para el análisis. La energía de enlace se obtiene como una diferencia calculada restando la energía cinética de los fotoelectrones de la energía de los rayos X blandos irradiados. Dado que un electrón de núcleo de varios átomos tiene una energía de enlace intrínseca, los tipos de elementos pueden determinarse a partir de las energías de enlace de los electrones detectados y la proporción de elementos de las intensidades de la señal. En este caso, la medición se realizó en un átomo de nitrógeno, etc., específico de la crospovidona.

Preparación de la muestra 1:

40 **[0079]** D-manitol, se alimentaron 274,1 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Industrial Co., Ltd.) y 18,3 g de crospovidona (ISP) en un lecho fluidizado secador de granulación (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada que contenía 9,9 g de crospovidona hinchada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se cargaron con 43,8 g de crospovidona y se recubrieron con polvo con agua purificada que contenía 1,1 g de crospovidona hinchada. Los gránulos recubiertos con el desintegrante se sometieron a secado por ventilación en un secador.

Preparación de la muestra 2:

50 **[0080]** Se alimentaron D-manitol, 274,1 g (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12,8 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 73,1 g de crospovidona (ISP) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Powrex Corp., LAB-1). El agua purificada se pulverizó sobre la mezcla para obtener gránulos. Los gránulos se secaron en el secador de granulación de lecho fluidizado.

55 **[0081]** La muestra 2 está en una etapa de gránulo preparado y la muestra 1 es un gránulo recubierto con crospovidona. La medición se realizó en 5 muestras arbitrarias cada una, y "n" es un número de muestra. Las condiciones de medición fueron las siguientes:

ESCA; Quantum 2000 (ULVAC-PHI Inc.)

Ajuste de rayos X; análisis de puntos a 100 μm ϕ [25W (15kV)]

60 Fuente de rayos X; AlK α monocromado

Ángulo de eyección fotoelectrónico; 45°

Condición de neutralización; Uso combinado de pistola de neutralización y pistola de iones (modo de neutralización)

65

[Tabla 6]

Muestra analítica	C	N	O	Si
Muestra 1 n 1	31,7	0,7	55,0	12,6
Muestra 1 n 2	39,4	2,9	46,6	11,1
Muestra 1 n3	33,5	0,7	54,1	11,7
Muestra 1 n4	37,1	2,3	49,1	11,5
Muestra 1 n 5	40,4	2,7	46,7	10,2
Muestra 2 n 1	35,0	0,4	54,2	10,4
Muestra 2 n 2	48,9	-	49,8	1,3
Muestra 2 n 3	51,4	-	48,6	-
Muestra 2 n 4	46,8	-	49,9	3,3
Muestra 2 n 5	42,7	0,3	51,3	5,7
"-" es el límite del ensayo o inferior (N, Si <0,2%).				

[0082] De acuerdo con los resultados, cuatro elementos, C, N, O y Si, fueron detectados en ambas muestras 1 y 2. La detección de N y Si indica la presencia de crosprovidona y un componente de ácido silícico, respectivamente. La proporción de elementos de nitrógeno en la muestra 2 fue inferior al 0,5% para todas las muestras, mientras que la proporción de elementos de nitrógeno en la muestra 1 varió de 0,7% a 2,9%. Por consiguiente, la cantidad de nitrógeno en la superficie era mayor en la muestra 1, lo que confirma que la superficie estaba realmente cubierta con crosprovidona por la operación de recubrimiento de crosprovidona.

[Ejemplo 21] Análisis de superficie con espectrómetro de masas de iones secundarios de tiempo de vuelo (TOF-SIMS)

[0083] La investigación similar a la del Ejemplo 20 se llevó a cabo con un espectrómetro de masa de iones secundarios de tiempo de vuelo (TOF-SIMS). En otras palabras, se confirmó que el recubrimiento con crosprovidona fue proporcionado por la operación de recubrimiento desintegrante descrita anteriormente. Esta medición se llevó a cabo en el Nitto Analytical Techno Center por comisión.

[0084] TOF-SIMS es un aparato para determinar qué tipos de componentes (átomos, moléculas) están presentes en la superficie más externa de una muestra sólida. Puede detectar componentes extremadamente menores presentes en el orden de ppm y puede ser aplicable a sustancias orgánicas e inorgánicas. Cuando un haz de iones de alta velocidad (ión primario) se pulveriza sobre la superficie de una muestra sólida en alto vacío, los componentes de la superficie son expulsados por el fenómeno de pulverización. El campo eléctrico permite que los iones cargados positiva o negativamente (iones secundarios) generados en el bombardeo vuele en una dirección y se detecten a cierta distancia. Los iones secundarios que tienen varias masas se producen dependiendo de la composición de la superficie de una muestra después de la pulverización. Los iones más ligeros vuelan más rápido y los iones más pesados vuelan más lentamente. Cuando se mide el tiempo de vuelo desde la producción hasta la detección de iones secundarios, se puede calcular la masa de los iones secundarios. En TOF-SIMS, la cantidad de iones primarios irradiados es notablemente pequeña. Por lo tanto, los compuestos orgánicos se ionizan mientras se mantienen sus estructuras químicas y las estructuras de los compuestos orgánicos se pueden dilucidar a partir de sus espectros de masas. Dado que solo los iones secundarios producidos en la superficie más externa de una muestra sólida se pueden emitir al vacío, se puede obtener la información relativa a la superficie más externa (una profundidad de aproximadamente varios Angstroms). Además, el escaneo de un haz de iones primario permite la medición de una imagen de iones (mapeo) de la superficie de la muestra.

[0085] Las muestras 1 y 2 fueron retenidas en una cinta adhesiva, fijadas en un soporte para la medición TOF-SIMS y medido. Las condiciones de medición fueron las siguientes:

TOF-SIMS; TRIFT2 (ULVAC-PHI Inc.)
Ión primario; $^{69}\text{Ga}^+$ (tensión de aceleración 15kV)

[0086] Como resultado, se obtuvieron los espectros de masas de iones secundarios positivo y negativo y las imágenes de iones positivos y negativos de la superficie de las muestras 1 y 2. Crosprovidona, componente de ácido silícico y manitol se detectaron en todas las muestras. Los iones característicos de la crosprovidona son $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}^+$, CN^- , CNO^- , etc. La cantidad de crosprovidona fue mayor en la superficie de la muestra 1 en comparación con la muestra 2, lo que demuestra que el recubrimiento con crosprovidona fue realmente proporcionado por la operación de recubrimiento descrito arriba. Además, dado que la crosprovidona se dispersó por toda la superficie de un gránulo, se confirmó que el recubrimiento con crosprovidona era homogéneo.

[Aplicabilidad industrial]

[0087] La presente invención se utiliza para la fabricación de agentes farmacéuticos.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un comprimido de desintegración intraoralmente rápida producida por moldeo por compresión de un gránulo recubierto con crospovidona solamente, en donde el gránulo comprende crospovidona también dentro de la misma y un fármaco excepto ambroxol dentro y/o fuera de la misma.
- 2.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida según la reivindicación 1, en la que el gránulo comprende uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables en su interior.
- 10 **3.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, producida por moldeo por compresión del gránulo junto con uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 4.** El comprimido que se desintegra rápidamente por vía intraoral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el gránulo comprende un vacío en su interior.
- 15 **5.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el gránulo se prepara a partir de polvo que comprende al menos crospovidona y luego se recubre con crospovidona, y se agrega un fármaco excepto clorhidrato de ambroxol durante la preparación del gránulo y/o durante la moldeo por compresión.
- 20 **6.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el gránulo se prepara a partir de una mezcla que comprende uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables además del desintegrante.
- 25 **7.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida según la reivindicación 5 o 6, producida mediante moldeo por compresión del gránulo junto con uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 8.** El comprimido que se desintegra rápidamente por vía intraoral según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la preparación del gránulo comprende una etapa de hinchamiento del desintegrante utilizado con agua y/o etanol antes de la preparación del mismo y una etapa de secado por ventilación del gránulo después del recubrimiento con el desintegrante.
- 30 **9.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que no comprende aglomerante.
- 35 **10.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende un fármaco solo fuera del gránulo.
- 40 **11.** El injerto se desintegra rápidamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que la proporción del disgregante presente en el interior del gránulo es del 4 al 20% en peso con respecto a un comprimido completo y la proporción del desintegrante presente en el recubrimiento del gránulo es del 4 al 20% en peso con respecto al comprimido completo.
- 45 **12.** El comprimido que se desintegra rápidamente por vía intraoral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende eritritol al menos dentro del gránulo.
- 13.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida según la reivindicación 12, en el que la proporción del desintegrante presente dentro del gránulo es del 4 al 8% en peso con respecto a un comprimido completo y la proporción del desintegrante presente en el recubrimiento del gránulo es del 4 al 8% por peso en relación con el comprimido entero.
- 50 **14.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende manitol al menos dentro del gránulo.
- 55 **15.** El comprimido de desintegración intraoralmente rápida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende ácido silícico anhídrido ligero y/o una sal de estearato como lubricante(s).
- 60 **16.** Un gránulo para moldeo de comprimidos, que comprende crospovidona en su interior, que comprende opcionalmente además un fármaco, excepto clorhidrato de ambroxol, y recubierto solo con crospovidona.
- 17.** El gránulo según la reivindicación 16, que comprende uno o más tipos de aditivos farmacéuticamente aceptables dentro de los mismos.
- 65 **18.** El gránulo según la reivindicación 16, que comprende eritritol en su interior.
- 19.** El gránulo según la reivindicación 16, que comprende manitol dentro del mismo.

- 20. El gránulo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que comprende un vacío en su interior.
- 21. El gránulo según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, que no comprende aglomerante.