

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 330**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2010 PCT/JP2010/072203**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11071139**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10836058 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2510950**

54 Título: **Comprimido recubierto en seco que se desintegra oralmente**

30 Prioridad:

11.12.2009 JP 2009281216

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2019

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:

CUETO PRIEDE, Sénida Remedios

ES 2 713 330 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 recubierto en seco que se desintegra oralmente

CAMPO DE LA TÉCNICA

- 5 La presente invención se refiere a comprimidos recubiertos en seco que se desintegran oralmente. En particular, la invención se refiere a una formulación recubierta a presión que comprende un núcleo interno que contiene un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad y una capa externa que rodea el núcleo interno, que presenta una dureza adecuada y una excelente capacidad de desintegración en la cavidad bucal como formulación final (en adelante, también referido como "comprimido de desintegración oral recubierto por presión"). En particular,
- 10 la invención se refiere a un comprimido de desintegración oral recubierto por presión en el que la capa externa se desintegra rápidamente, incluso cuando el comprimido se toma con una pequeña cantidad de agua o sin agua, y a continuación los gránulos o polvos del núcleo interno se dispersan en la cavidad bucal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 Debido a una sociedad envejecida, ha habido muchos intentos de desarrollo de comprimidos de desintegración oral que puedan tomar fácilmente las personas mayores que tienen problemas o dificultades para tragar comprimidos. En consecuencia, son crecientes las demandas de desarrollar comprimidos de desintegración oral que contengan diversos principios activos. En el caso de que un ingrediente activo tenga un sabor amargo, el enmascaramiento del sabor amargo puede ser necesario para formularlo en un comprimido de desintegración oral y similares. Asimismo, puede ser necesaria la liberación controlada de un ingrediente activo para aumentar la
- 20 biodisponibilidad del ingrediente activo. Sin embargo, muchas de las partículas funcionales anteriormente mencionadas tienden a ocasionar algunos efectos adversos a la moldeabilidad 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.
- 25 La Referencia de Patente 1 divulga un comprimido de desintegración rápida recubierto por presión como una forma única que no se conocía bien anteriormente. Un comprimido recubierto por presión tiene una estructura de doble capa que consiste en un núcleo interno y en una capa externa y ha atraído la atención como una novedosa técnica de formular comprimidos. Sin embargo, las formulaciones recubiertas por presión divulgadas en la Referencia de Patente 1 se han diseñado enfocándose en la solubilidad y degradabilidad del núcleo interno, y los ingredientes de tanto el núcleo interno como la capa externa comprenden ingredientes moldeables (por ejemplo, parece que los
- 30 ingredientes del núcleo interno en la Referencia de Patente 1 tienen moldeabilidad y una determinada dureza, como aparece en los resultados del Ejemplo 2, donde solo los ingredientes del núcleo interno se comprimieron en forma de comprimidos). Así, la Referencia de Patente 1 no trata de aplicar el material en polvo/granulado poco moldeable a los ingredientes del núcleo interno, y el documento divulga sólo un intervalo limitado de ingredientes aplicables al núcleo interno. Además, la Referencia de Patente 1 divulga una combinación de "celulosa microcristalina" y "un azúcar o un alcohol derivado de carbohidrato" como un ingrediente de la capa externa del comprimido recubierto por presión pero no divulga la combinación que, además, comprende los "ingredientes
- 35 particulares" de la presente invención.
- Además, los ingredientes particulares de la presente invención que son esenciales para la capa externa (por ejemplo, carmelosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidones naturales y/o crospovidona) se divulgan como aceleradores de la disolución/desintegración del núcleo interno en la Referencia de Patente 1 (página 9, líneas 17 a 26). En particular, la Referencia de Patente 1 explica que la capa externa comprende ingredientes con buena moldeabilidad, y preferentemente además ingredientes con buena solubilidad y/o capacidad de desintegración; mientras que el núcleo interno comprende también ingredientes con buena solubilidad y/o
- 45 capacidad de desintegración, y además puede comprender un acelerador de la disolución/desintegración (página 8, líneas 14 a 17). Además, la Referencia de Patente 1 indica que dicho núcleo interno y la capa externa se utilizan para preparar un producto moldeado que tiene una estructura de doble capa en el que sólo la capa externa, que necesita dureza, tiene una buena moldeabilidad, mientras que el núcleo interno tiene una solubilidad/ capacidad de desintegración excelente; y sus inventores, completan así un producto moldeado con un tiempo rápido de
- 50 disolución/desintegración con moldeabilidad suficiente (página 5, líneas 5 a 11 y resumen). Concretamente, parece que las características del producto moldeado en la Referencia de Patente 1 son debido a que contiene ingredientes tales como aceleradores de disolución/desintegración sólo en el núcleo interno (o sea, excluyendo los

de la capa externa). A la inversa, los ingredientes particulares en la presente invención son ingredientes esenciales para la capa externa y, por lo tanto, los ingredientes particulares en la presente invención se usan de manera opuesta a los ingredientes en la invención de la Referencia de Patente 1

5 La Referencia de Patente 2 divulga algunos ensayos de aplicación de los gránulos de tipo microcápsula, a los ingredientes del núcleo interno en relación con la formulación en la Referencia de Patente 1 descrita anteriormente. En detalle, la Referencia de Patente 2 divulga algunos estudios que aplican gránulos de tipo microcápsula al núcleo interno del comprimido recubierto por presión, y algunos ejemplos satisfactorios de las formulaciones recubiertas por presión que contienen gránulos de tipo microcápsula en sus núcleos internos, que se prepararon utilizando las capas externas que comprenden lactosa y celulosa microcristalina, de acuerdo con un determinado método. La Referencia de Patente 2 divulga una invención de comprimidos recubiertos por presión que contienen gránulos de tipo microcápsula en su núcleo interno, pero no divulga ni sugiere ningún estudio que aplique los comprimidos recubiertos por presión a comprimidos de desintegración oral. Además, en la Referencia de Patente 2, no hay ningún estudio acerca de los ingredientes aplicables para la capa externa en la formulación recubierta por presión, que contenga gránulos de tipo microcápsula 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. Además, la Referencia de Patente 2 no divulga manitol como un ingrediente de la capa externa de la formulación recubierta por presión.

La Referencia de Patente 3 describe un comprimido de desintegración oral que comprende manitol, pero claramente no divulga las formulaciones recubiertas a presión.

20 La Referencia de Patente 4 describe a un comprimido recubierto por presión que comprende lactosa, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado, pero no divulga comprimidos de desintegración oral.

[Referencia de Patente 1] WO 2003/028706 A1

[Referencia de Patente 2] WO 2005/097041 A1

[Referencia de Patente 3] JP 2001-058944 A

25 [Referencia de Patente 4] US 5047246

SUMARIO DE LA INVENCION

(Problema técnico)

30 Comprimidos de desintegración oral significa comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal. En general, la dureza y la capacidad de desintegración de los comprimidos son factores en conflicto. Cuando la dureza se incrementa, la capacidad de desintegración se reducirá; mientras que en caso de que la capacidad de desintegración se incremente, se reducirá la dureza. Por lo tanto, es difícil lograr tanto una dureza como una desintegración deseables en la determinación de la formulación de comprimidos de desintegración oral.

35 Para el desarrollo de un comprimido de desintegración oral que comprenda diversos ingredientes/partículas funcionales, es necesario idear un cierto diseño de formulación. Esto es debido a que, si los ingredientes/partículas se dispersan homogéneamente en el comprimido, sobre todo si tienen efectos adversos sobre la moldeabilidad, son necesarios algunos agentes aditivos al comprimido con el fin de complementar la moldeabilidad del mismo. Sin embargo, la adición de agentes aditivos puede causar efectos nocivos para el comprimido (por ejemplo, los comprimidos se agrandan), y por lo tanto se requiere alguna mejora adicional.

40 Además, cuando el núcleo interno de los comprimidos recubiertos a presión comprende material en polvo/granulado con una pobre moldeabilidad, el núcleo interno tiene una dureza muy baja; por lo tanto, la capa externa, que rodea el núcleo interno, necesita una mayor dureza que los comprimidos sin núcleo (es decir, comprimidos normales) o comprimidos típicos recubiertos a presión.

45 Los comprimidos recubiertos a presión divulgados en las Referencias de Patente 1 y 2 son interesantes como una novedosa técnica de comprimidos. En particular, la referencia de patente 2 divulga ejemplos de preparaciones que contienen gránulos de tipo microcápsula en el núcleo interno, por tanto, se esperaría aplicar la formulación a algunas formulaciones funcionales tales como comprimidos de desintegración oral. Sin embargo, los comprimidos recubiertos por presión con una capa externa similar a la de la formulación divulgada en la Referencia de Patente 2 tenían una desintegrabilidad oral notablemente mala (ver Ejemplos Comparativos 1 a 4 en la presente invención).

Los inventores descubrieron que no se conseguía suficiente dureza cuando se prepararon comprimidos recubiertos por presión que contengan partículas sin moldeabilidad utilizando las capas externas divulgadas en la Referencia de Patente 1, que se dirige a un comprimido recubierto por presión que experimenta una desintegración rápida (ver Ejemplos comparativos 1 a 5 de la presente invención).

5 Como se describió anteriormente, con el fin de preparar un comprimido recubierto 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 moldeabilidad en su núcleo interno, es necesario mantener la dureza del comprimido solamente con su capa externa y por lo tanto la capa externa del comprimido se requiere que sea más dura que un comprimido normal. En caso de que la estructura de doble capa se aplique a un comprimido de desintegración oral, la dureza del comprimido ha de ser reducida de modo que el comprimido puede presentar una capacidad de desintegración adecuada. Como resultado, las formulaciones y técnicas convencionales de desintegración de comprimidos por vía oral no podrían utilizarse sin modificaciones para proporcionar un comprimido con una dureza y desintegrabilidad deseables, que se requieren para un comprimido recubierto a presión que tiene un núcleo interno que contiene un material en polvo/ granulado con mala moldeabilidad.

15 El objetivo de la presente invención es desarrollar una nueva formulación recubierta por presión caracterizada por que su núcleo interno comprende un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad, y proporcionar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión con una excelente capacidad de desintegración y una dureza adecuada como la de un comprimido entero.

(Solución al problema)

20 En general, es difícil preparar un comprimido que contenga una gran cantidad de partículas sin moldeabilidad (por ejemplo, partículas funcionales), polvos de un ingrediente activo y similares. En tal situación, los presentes inventores trataron de preparar un comprimido cuyo núcleo interno comprende tales partículas o polvos y su capa externa rodeara el núcleo interno. En la preparación de dicho comprimido recubierto por presión que comprende un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad, como se mencionó anteriormente, era extremadamente difícil lograr una dureza adecuada como la de un comprimido completo manteniendo a la vez la capacidad de desintegración oral. Sin embargo, los presentes inventores han estudiado ampliamente, y a continuación encontrado que el problema anterior puede resolverse mediante el uso de una combinación de ingredientes particulares en la capa externa. Es decir, los presentes inventores han encontrado que es posible preparar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión con una capa externa que rodea su núcleo interno donde el núcleo interno comprende un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad; la capa externa comprende celulosa microcristalina, un azúcar o un alcohol derivado de carbohidrato y los ingredientes particulares definidos abajo (c); y el comprimido preparado por compresión tiene una dureza y capacidad de desintegración adecuados como la de un comprimido entero. Más concretamente, la presente invención proporciona un comprimido de desintegración oral recubierto por presión donde el núcleo interno tiene un grosor comprendido en el intervalo de 30 a 80% del comprimido completo, y la capa externa comprende (a) celulosa microcristalina, (b) azúcar o alcohol derivado de carbohidrato, y (c) uno o más ingredientes particulares seleccionados de un 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 capacidad de desintegración en la cavidad bucal, incluso cuando el núcleo interno tiene una mala moldeabilidad.

40 La presente invención proporciona diversas realizaciones descritas a continuación.

Término 1

45 Un comprimido de desintegración oral recubierto por presión con una capa externa que rodea un núcleo interno en el que el núcleo interno tiene un espesor comprendido en el intervalo de 30 a 80% del comprimido completo; y la capa externa comprende (a) celulosa microcristalina, (b) azúcar o alcohol derivado de carbohidrato, y (c) uno o más ingredientes particulares seleccionados de un grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa, y (d) uno o más ingredientes adicionales de la formulación en los que la celulosa microcristalina (a) está contenida en una cantidad de 20 a 70% en peso por 100% del peso de la capa externa, el azúcar o alcohol derivado de carbohidrato (b) está contenido en una cantidad de 20 a 75% en peso por 100% del peso de la capa externa, el ingrediente (o ingredientes) de formulación adicional (d) está(n)

contenido(s) en total, en una cantidad de 0,01 a 25% en peso por 100% del peso de la capa externa, y la capa externa tiene una porosidad de 1 a 20%;

$$\text{Dicha porosidad del comprimido (\%)} = (1 - Wt / (\rho \times 3.14 \times D^2 \times T)) \times 100$$

- 5 en donde ρ es la densidad real de la capa externa (mg/mm^3);
D es el radio de la capa externa (mm);
T es el espesor de la capa externa (mm); y
Wt es el peso de la capa externa (mg).

Término 2

- 10 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión del Término 1 en el que el núcleo interno comprende partículas funcionales de tipo microcápsula.

Término 3

- 15 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión del Término 1 en el que el núcleo interno comprende un polvo con una mala moldeabilidad, un material granulado con mala moldeabilidad o un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad distinto de una partícula funcional de tipo microcápsula.

Término 4

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 3 en el que el núcleo interno tiene una porosidad de 10 a 90%.

Término 5

- 20 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 4, donde el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) almidones, y los almidones están contenidos en una cantidad de 3 a 40% en peso por 100% del peso de la capa externa.

Término 6

- 25 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 4, donde el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) almidones, y los almidones están contenidos en una cantidad de 20 a 40% en peso por 100% del peso de la capa externa.

Término 7

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 6 donde el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) maicena.

- 30 **Término 8**

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera los de Términos 1 a 6 donde el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa; y el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) en total está(n) contenido(s) en una cantidad de 3 a 20% en peso por 100% del peso de la capa externa.

- 35 **Término 9**

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 8 en el que el azúcar o alcohol derivado de carbohidrato (b) comprende manitol.

Término 10

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 9 en el que el núcleo interno tiene un espesor comprendido en el intervalo de 30 a 70% del comprimido completo.

Término 11

- 5 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 10 en el que la porosidad del núcleo interno es mayor que la de la capa externa.

Término 12

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de los Términos 1 a 11 en el que el núcleo interno comprende un ingrediente activo.

- 10 (Efecto de la invención)

La presente invención puede proporcionar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión que se caracteriza por un núcleo interno que comprende un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad, pero una excelente capacidad de desintegración y una dureza adecuada como la de un comprimido completo.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

- 15 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de la presente invención se compone de un "núcleo interno", que comprende un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad, como una partícula funcional de tipo microcápsula, y una "capa externa" que rodea el núcleo interno para dar una dureza y capacidad de desintegración adecuadas al comprimido formado.

- 20 Además, la presente invención se puede aplicar a un polvo con una mala moldeabilidad, un material granulado con mala moldeabilidad o un material en polvo/granulado con una mala moldeabilidad además de una partícula funcional de tipo microcápsula en su núcleo interno para generar un comprimido que tenga suficiente dureza y capacidad de desintegración.

- 25 En la presente invención, la "capa externa" comprende (a) celulosa microcristalina, (b) un azúcar o un alcohol derivado de carbohidrato, y (c) uno o más ingredientes particulares seleccionados de un grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa. Mediante la combinación de estos ingredientes, es posible preparar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión con una dureza suficiente y una excelente capacidad de desintegración como formulación final, incluso cuando el núcleo interno comprende ingredientes con mala moldeabilidad. El núcleo interno, que es un material en polvo/granulado con mala moldeabilidad, tiene un espesor comprendido en el intervalo de 30 a 80% del comprimido completo para producir una buena desintegrabilidad.

- 35 El "comprimido de desintegración oral" empleado aquí significa un comprimido que se desintegra rápidamente en la cavidad bucal sin agua. El tiempo de desintegración oral del "comprimido de desintegración oral" se puede medir usando un ensayo de desintegración en la cavidad bucal humana o en un dispositivo. Un dispositivo para el ensayo de desintegración oral usado en este documento incluye, por ejemplo, ODT-101 (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). El comprimido de desintegración oral empleado aquí significa un comprimido cuyo núcleo interno y la capa externa se desintegran o dispersan en un tiempo de desintegración de típicamente 60 segundos o menos, preferentemente 45 segundos o menos, más preferentemente 30 segundos o menos, y lo más preferentemente 20 segundos o menos. En el ensayo real de desintegración real en una cavidad oral humana, el tiempo desde la introducción de un comprimido en la cavidad oral hasta la desintegración oral completa se determina como el tiempo de desintegración oral. Después de los ensayos, los receptores sacaron la muestra de ensayo de su cavidad bucal y lavaron su cavidad bucal con agua limpia.

El valor promedio de tamaño de partícula usado aquí se midió con, por ejemplo, un medidor de tamaño de partícula por difracción láser fabricado por SYMPATEC (HELOS y RODOS) o fabricado por Shimadzu (SALD 3000).

5 El valor de la densidad aparente usado en este documento se midió utilizando el Método de Masa Constante (Método 1) como se describe en la "Farmacopea Japonesa" 15ª edición. En concreto, el valor se calcula según la siguiente fórmula en la que X cm³ representa un volumen mayor cuando se ponen aproximadamente 30 g de la muestra en un cilindro graduado de vidrio sin consolidación de 100 ml (cm³); dado que, si la muestra se derrama fuera del cilindro, la masa de la muestra se reduce opcionalmente.

$$\text{Densidad Aparente (g / cm}^3\text{)} = \text{Masa de la muestra (g)} / X \text{ (cm}^3\text{)}$$

10 La dureza del comprimido de la presente invención fue obtenida mediante la medición de la fuerza requerida para quebrar diametralmente el comprimido usando un analizador de dureza de comprimidos (PORTABLE CHECKER PC-30, fabricado por Okada Seiko Co., Ltd.). La "dureza absoluta" se calculó usando 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)).

15 La Dureza Absoluta (N / mm²) = dureza (N) / área de la sección longitudinal (mm²)

20 El término "con dureza y desintegrabilidad adecuadas" que se utiliza en este documento significa que el equilibrio entre la dureza absoluta y el tiempo de desintegración oral es bueno. Como un índice del equilibrio de los mismos, el término "HDBI" (índice de equilibrio entre la dureza y desintegración) se define de acuerdo con la siguiente fórmula. El valor más grande significa un equilibrio mejor entre la dureza y la desintegrabilidad. En detalle, el comprimido de desintegración oral de la presente invención tiene el valor HDBI de 0,15 o más, preferentemente 0,2 o más, El valor calculado de HDBI podrá variar en caso de que el tiempo de desintegración oral o la dureza absoluta sean demasiado bajos, y por lo tanto es deseable mantener el tiempo de desintegración oral a 60 segundos o menos y la dureza absoluta a 1 N/mm² o más mediante el ajuste de la presión de compresión.

$$\text{HDBI (N / mm}^2\text{ seg)} = \text{La Dureza Absoluta (N / mm}^2\text{)} / \text{tiempo de desintegración oral (seg)}$$

25 En general, la porosidad puede calcularse según la siguiente fórmula:

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

ρ: la densidad real del comprimido (mg/mm³),
V: volumen del comprimido (mm³),
Wt: el peso del comprimido (mg).

30 La porosidad se puede medir como un índice de vacío con, por ejemplo, un analizador de distribución de poros fabricado por Shimadzu (Micromeritics).

En la presente invención, la porosidad de la capa externa se puede calcular según la siguiente fórmula:

$$\text{La Porosidad de la capa externa (\%)} = (1 - Wt / (\rho \times 3.14 \times D^2 \times T)) \times 100$$

35 ρ: la densidad real de la capa externa (mg/mm³),
D: el radio de la capa externa (parte inferior) (mm),
T: el espesor de la capa externa (parte inferior) (mm),
Wt: el peso de la capa externa (parte inferior) (mg).

40 En la presente invención, el espesor del núcleo interno se calculó como se describe a continuación. El espesor del comprimido entero se midió mediante un calibre digital (fabricado por Mitutoyo Co., Ltd.). El comprimido recubierto por presión fue dividido 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 la parte inferior de la capa externa.

El Espesor del núcleo interno (mm) = El Espesor del comprimido completo (mm) – suma (mm) del espesor de las porciones superior e inferior en la capa externa

- 5 En la presente invención, el término "ratio del espesor del núcleo interno" significa una relación del espesor del núcleo interno entre el espesor del comprimido completo, es decir, la relación del espesor del núcleo interno en el área en sección transversal paralela por el lado del comprimido. En caso de que la relación del espesor del núcleo interno dependa del sitio dividido, la proporción más alta entre la totalidad de las superficies de sección transversal se define como "el ratio del espesor del núcleo interno".
- 10
$$\text{Ratio del espesor del núcleo interno (\%)} = \frac{\text{Espesor del núcleo interno (mm)}}{\text{espesor del comprimido completo (mm)}} \times 100$$

En la presente invención, la porosidad de la capa externa se disminuye preferentemente para aumentar la dureza en comparación con un comprimido general sin núcleo interno. La porosidad de la capa externa está comprendida entre 1 a 20%, y prefere

- 15 ntemente de 1 a 15%. El núcleo interno tiene una porosidad de típicamente 10 a 90%, y preferentemente de 20 a 80%. Normalmente, es preferible que la porosidad del núcleo interno sea mayor que la de la capa externa.

La presente invención se ilustra además a continuación.

(1) Capa Externa

(A) celulosa microcristalina

- 20 La celulosa microcristalina que se emplea aquí como ingrediente esencial para la capa externa no se limita a ningún tipo en específico, siempre que se pueda administrar por vía oral. El tamaño promedio de partícula preferido de la celulosa microcristalina utilizada como material de partida es de 150 μm o menos, más preferentemente de 130 μm o menos, e incluso más preferentemente 120 μm o menos, desde el punto de vista de la sensación en la cavidad bucal, debido a que una formulación preparada usando celulosa microcristalina de un tamaño promedio
- 25 de partícula grande produce una sensación arenosa en la cavidad bucal tras la desintegración oral del comprimido.

En el presente comprimido de desintegración oral recubierto por presión, sólo la capa externa necesita proporcionar una dureza suficiente para todo el comprimido. Sin embargo, la dureza del comprimido no es suficiente cuando la capa externa tiene un bajo contenido de celulosa microcristalina, y por lo tanto la celulosa microcristalina empleada aquí está contenida en una cantidad de típicamente el 10% en peso, o más, por 100% del peso de la capa externa.

- 30 Por otro lado, desde el punto de vista de la sensación en la cavidad bucal, el comprimido produce una sensación pulverulenta cuando el contenido de celulosa microcristalina es demasiado alto, y, por lo tanto, el contenido de la misma empleada aquí es típicamente el 90% en peso, o menos, por 100% del peso de la capa externa. Teniendo en cuenta el equilibrio de la dureza del comprimido y el tiempo de desintegración, el contenido de celulosa microcristalina es de 20 a 70% en peso por 100% del peso total de la capa externa. La celulosa microcristalina utilizada aquí incluye, por ejemplo, CEOLUS™ (PH-101, PH-102, PH-301, PH-302, PH-F20J, KG-802, KG-1000, ST-02: fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y AVICEL™ (PH-101, PH-102, PH-301, 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 éstas o una combinación de dos o más tipos de las mismas.

- 40 La celulosa microcristalina que se utiliza aquí tiene una densidad aparente de preferentemente 0,1 g/cm^3 a 0,5 g/cm^3 , y más preferentemente 0,1 g/cm^3 a 0,3 g/cm^3 . Las celulosas microcristalinas con una densidad aparente de 0,1 g/cm^3 a 0,3 g/cm^3 incluyen, por ejemplo, CEOLUS KG-802 y KG-1000.

(B) el azúcar o alcohol derivado de carbohidrato

El azúcar o alcohol derivado de carbohidrato utilizado en el presente documento como un ingrediente esencial para la capa externa no se limita a ninguno específico, siempre que se pueda administrar por vía oral; y puede incluir

tanto los productos naturales derivados de animales o plantas, como productos artificiales fabricados a través de síntesis química o un proceso de fermentación. El azúcar o alcohol derivado de carbohidrato utilizado en la presente memoria está contenido en una cantidad de 20 a 75% en peso por 100% del peso total de la capa externa en términos de la sensación en la cavidad bucal.

5 El azúcar utilizado en la presente memoria incluye, por ejemplo, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa y palatinosa; y desde el punto de vista del equilibrio de la dureza del comprimido y de la capacidad de desintegración, lactosa y trehalosa son preferibles, y la lactosa es el más preferible. El alcohol derivado de carbohidrato usado aquí incluye, por ejemplo, eritritol, manitol, xilitol, sorbitol, y maltitol; y, preferentemente, eritritol y manitol. El alcohol derivado de carbohidrato más preferido es manitol desde el punto de vista del equilibrio de la
10 dureza del comprimido y de desintegrabilidad.

La lactosa usada en el presente documento para la capa externa no está específicamente limitada siempre que se pueda administrar por vía oral; e incluye monohidrato de α -lactosa, β -lactosa anhidra y α -lactosa anhidra. Entre ellos, el monohidrato de α -lactosa es preferible desde el aspecto de la facilidad en el manejo. Además, desde el punto de vista de la sensación en la cavidad bucal, la lactosa usada como material de partida tiene un tamaño
15 promedio de partícula de preferentemente 150 micras o menos, y más preferentemente de 120 micras o menos.

El manitol empleado aquí para la capa externa no está específicamente limitado siempre que se pueda administrar por vía oral, y es preferentemente D-manitol. La forma cristalina de manitol empleada aquí no está específicamente limitada, y puede ser α -, β - o δ -, o puede ser una forma amorfa obtenida mediante una técnica de secado por pulverización. Alternativamente, el manitol que se usa en el presente documento puede tener una forma esférica
20 y alta densidad como se describe en, por ejemplo, el documento JP 11 (1999)-092403A. El manitol que se usa aquí tiene un tamaño promedio de partícula de preferentemente 10 μm a 300 μm , más preferentemente de 10 μm a 250 μm , y aún más preferentemente de 30 μm a 200 μm , pero no se limita específicamente a éstos. Con el fin de lograr el tamaño de partícula deseado, el manitol puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire y un molino de martillos.

25 En vista de la sensación en la cavidad bucal, el azúcar o alcohol derivado de carbohidrato más preferido es manitol. El azúcar o alcohol derivado de carbohidrato puede ser utilizado solo o en combinación con dos o más de los mismos, dependiendo de la formulación deseada.

(c) ingredientes particulares

Los ingredientes particulares usados aquí como un ingrediente esencial para la capa externa se caracterizan por ser al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa. Un comprimido de desintegración oral recubierto por presión sin el ingrediente particular (descrito a continuación) o un comprimido de desintegración oral recubierto por presión con un ingrediente para aumentar la desintegrabilidad que no sea el ingrediente particular anterior no puede tener los efectos deseados debido a que la porosidad de la capa externa del comprimido recubierto a presión de desintegración oral debe ser disminuida para aumentar su dureza en comparación con un comprimido normal sin núcleo interno. Por el contrario, los presentes inventores han encontrado que los efectos deseados pueden lograrse cuando la capa externa comprende un ingrediente particular en combinación con celulosa microcristalina y un azúcar o un alcohol derivado de carbohidrato.

(c-1) Crospovidona

40 La crospovidona empleada aquí puede ser típicamente una crospovidona adaptada a la "Farmacopea Japonesa", pero no limitada a éstas. Un tamaño promedio preferido de partícula de crospovidona, empleado como material de partida es, aunque no de forma limitativa, preferentemente de 10 μm a 200 μm , más preferentemente de 10 μm a 150 μm , y aún más preferentemente de 10 μm a 100 μm considerando la sensación en la cavidad bucal debido a que una formulación preparada mediante el uso de crospovidona con un tamaño de partícula promedio grande produce sensación arenosa en la cavidad bucal tras la desintegración oral. Con el fin de lograr el tamaño de partícula deseado, la crospovidona puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire y un molino de martillos. La crospovidona está contenida en una cantidad de, típicamente, 3 a 20% en peso y preferentemente 5 a 10% en peso por 100% del peso total de la capa externa.

(c-2) Almidones

Los almidones usados aquí pueden incluir, por ejemplo, maicena, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de patata dulce, almidón de judía mungo, almidón de tapioca y almidón parcialmente pregelatinizado; y, preferentemente maicena entre todos. En la presente invención, el almidón completamente pregelatinizado no puede aplicarse debido a su pobre desintegrabilidad. Los almidones utilizados pueden ser de un tipo o una combinación de dos o más tipos. El tamaño promedio de partícula de los almidones es, aunque no de forma limitativa, preferentemente de 10 µm a 200 µms, más preferentemente de 10 µm a 100 µm, y aún más preferentemente 10 µm hasta 50 µm, considerando la sensación en la cavidad bucal debido a que una formulación preparada mediante el uso de almidones con un tamaño de partícula promedio grande produce sensación arenosa en la cavidad bucal después de la desintegración oral. Con el fin de lograr el tamaño de partícula deseado, los almidones pueden molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire y un molino de martillos. Desde el punto de vista de la dureza y el tiempo de desintegración, la cantidad total de los almidones utilizados aquí es típicamente de 3 a 40% en peso y preferentemente de 20 a 40% en peso, por 100% del peso total de la capa externa.

(c-3) Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC)

El grado de sustitución de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución de la presente invención no está limitado mientras se adapte a la Farmacopea Japonesa, y en general, el grado de sustitución está comprendido en el intervalo de 7,0 a 12,9%. El tamaño promedio de partícula de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución utilizado como un material de partida está, aunque no de forma limitativa, preferentemente en un intervalo de 10 µm a 200 µm, más preferentemente de 10 µm a 150 µm, incluso más preferentemente 10 µm a 100 µm desde el aspecto de la sensación en la cavidad bucal debido a que una formulación preparada mediante el uso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con un tamaño de partícula promedio grande produce sensación arenosa en la cavidad bucal después de la desintegración oral. Con el fin de lograr el tamaño de partícula deseado, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire y un molino de martillos. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución está contenida en una cantidad típica de 3 a 20% en peso y preferentemente de 5 a 10% en peso, por 100% del peso total de la capa externa.

(c-4) carmelosa (CMC)

La carmelosa empleada aquí no está específicamente limitada, sino que, se puede usar la carmelosa adaptada a la Farmacopea Japonesa. El tamaño promedio de partícula de carmelosa utilizado como material de partida es, aunque no de forma limitativa, preferentemente en un intervalo de 10 µm a 200 µm, más preferentemente de 10 µm a 150 µm, y aún más preferentemente de 10 µm a 100 µm desde el aspecto de la sensación en la cavidad bucal debido a que una formulación preparada mediante el uso de carmelosa con un tamaño de partícula promedio grande produce sensación arenosa en la cavidad bucal después de la desintegración oral. Con el fin de lograr el tamaño de partícula deseado, la carmelosa puede molerse opcionalmente con, por ejemplo, un molino de flujo de aire y un molino de martillos. La carmelosa está contenida en una cantidad de típicamente 3 a 20% en peso y preferentemente 5 a 10% en peso, por 100% del peso total de la capa externa.

Entre los ingredientes particulares descritos anteriormente, los ejemplos preferidos incluyen: crospovidona, almidones y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; más preferentemente crospovidona y almidones; e incluso más preferentemente crospovidona y maicena. Desde el punto de vista del equilibrio entre la dureza y capacidad de desintegración, el ejemplo más preferido de los ingredientes particulares es crospovidona. En el caso de que los ingredientes particulares usados aquí comprendan almidones y uno o más ingredientes particulares, la cantidad total de los ingredientes particulares es típicamente de 6 a 43% en peso y preferentemente 25 a 40% en peso, por 100% del peso total de la capa externa. En caso de que los ingredientes particulares mencionados anteriormente distintos de los almidones, se compongan de dos o más ingredientes, la cantidad total de los ingredientes particulares distintos de los almidones es típicamente de 6 a 20% en peso, y preferentemente de 6 a 10% en peso, por 100% del peso total de la capa externa.

Ingredientes de formulación adicionales

Se pueden añadir uno o más ingredientes de formulación adicionales a la capa externa del comprimido de desintegración oral presente, además de los ingredientes descritos anteriormente. Con respecto a los "ingredientes de formulación adicionales" en la invención, cualquier ingrediente de formulación se puede utilizar aquí, siempre y

cuando afecten poco o nada a la dureza y al tiempo de desintegración del comprimido sin alterar la formulación. Los ingredientes adicionales que se utilizan aquí incluyen, por ejemplo, otros agentes de relleno, desintegrantes, aglutinantes, agentes edulcorantes, correctores del sabor/olor, estabilizadores, tensioactivos, agentes fluidizantes, agentes antiestáticos, agentes de recubrimiento, lubricantes, colorantes, sabores y similares. Los "ingredientes de formulación adicionales" están contenidos en una cantidad de 0,01 a 25% en peso por 100% del peso total de la capa externa.

Lubricante

En la presente invención, es preferible que el comprimido comprenda un lubricante entre los ingredientes de formulación adicionales en la capa externa. El lubricante puede ser, por ejemplo, ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, éster de ácido graso de sacarosa, talco, aceite hidrogenado, y macrogol. El estearato metálico incluye, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de aluminio estearato de calcio y similares. El lubricante utilizado aquí incluye, preferentemente, ácido esteárico y estearato metálico, especialmente estearato de magnesio en términos de facilidad de fabricación. Por otro lado, estearil fumarato sódico es preferible desde el punto de vista del equilibrio entre la dureza y capacidad de desintegración, así como la facilidad de fabricación. El tamaño promedio de partículas de lubricante antes del proceso de formulación está comprendido en el intervalo de 0,5 μm a 50 μm y preferentemente de 1 μm hasta 30 μm . El lubricante está contenido en una cantidad de típicamente 0,01 a 2,5% en peso, preferentemente de 0,01 a 2% en peso, y más preferentemente de 0,01 a 1% en peso. por 100% del peso total de la capa externa. En la presente invención, el lubricante puede añadirse a la formulación tanto por métodos de lubricación externos como por métodos de lubricación internos.

20 (2) Núcleo Interno

En la presente invención, el núcleo interno no está específicamente limitado, siempre que tenga una buena capacidad desintegración oral y dispersabilidad. La capa externa de la presente invención puede proporcionar una dureza suficiente para todo el comprimido incluso cuando el núcleo interno del comprimido tiene una mala moldeabilidad, por lo tanto, la presente invención también es eficaz para un comprimido que comprenda en el núcleo interno un "material en polvo/granulado con mala moldeabilidad". Un "material en polvo/granulado con mala moldeabilidad" significa un material en polvo/granulado que contiene un polvo y/o un material granulado con mala moldeabilidad; y también pretende que sea imposible generar una sustancia presionada o una sustancia presionada con una dureza extremadamente baja incluso si la compresión tiene lugar con éxito. En particular, esto significa que cuando la sustancia (50 mg) se comprime en comprimidos (diámetro 6 mm) a una presión de 4 kN, no se puede obtener una sustancia presionada o se obtiene una sustancia presionada con una dureza extremadamente baja (10 N o menos), incluso si se produce la compresión con éxito. El tamaño promedio de partícula del "material en polvo/granulado con mala moldeabilidad" que se utiliza aquí es, aunque no de forma limitativa, generalmente 3 mm o menos, preferentemente 1 mm o menos desde el punto de vista de la sensación en la cavidad bucal, incluso más preferentemente 300 μm o menos, y lo más preferentemente de 150 μm o menos. En la presente invención, es preferible que el núcleo interno comprenda un ingrediente activo, por ejemplo, incluyendo partículas funcionales (por ejemplo, una cápsula pequeña y gránulo recubierto) que contienen el ingrediente activo; el polvo de un ingrediente 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.

Las partículas funcionales que comprenden el ingrediente activo se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, JP 3(1991)-130214 A, JP 2007-063263 A, WO 2005/055989 y JP 2002-332226 A. En particular, entre las partículas funcionales, una cápsula pequeña incluye, por ejemplo, microcápsulas en el sentido amplio del término, tales como microcápsulas, cápsulas fluidas, mini cápsulas blandas, y microsferas.

Un gránulo recubierto incluye, entre las partículas funcionales, por ejemplo, gránulos recubiertos con polímero, gránulos recubiertos con ceras, y gránulos recubiertos 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 recubiertas descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, gránulos preparados por

recubrimiento de partículas granulares con capa de recubrimiento, gránulos que comprenden un núcleo en sus partículas granulares, y gránulos preparados por recubrimiento de partículas granulares que comprenden un núcleo en sus partículas granulares con una capa de recubrimiento; que están diseñados para mejorar la liberación sostenida, solubilidad entérica, solubilidad gástrica, resistencia al calor, a la luz, estabilidad o sabor amargo. En la presente invención, el término "recubierto" o "recubrimiento" incluye cubrir la totalidad o una parte de la superficie de un ingrediente activo con un material de recubrimiento. 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); y con el fin de suprimir el engrosamiento de partículas en una etapa, son preferibles las máquinas mejoradas de granulación de lecho fluidizado Wurster equipadas con un aparato para la circulación forzada lateral (por ejemplo, SPC, fabricado por POWREX CORPORATION, y similares), máquinas de granulación híbridas de lecho fluidizado equipadas con un mecanismo de molienda (de tipo impulsor de criba, cuchilla tipo estator, tornillos transversales, trituradores de grumos y similares) (por ejemplo, procesador de recubrimiento y granulación de partículas superfina SFP-01, fabricado por POWREX CORPORATION, y similares), y máquinas de granulación de lecho fluidizado rotatorias (por ejemplo, OMNITECS, fabricados por NARA MACHINERY CO. LTD., y similares). Como aparatos para el secado por pulverización, se pueden usar secadores de pulverización normales (fabricados por OKAWARA CORPORATION, por OHKAWARA KAKOKI CO. LTD., por Yamato, por Niro, y similares).

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

Ingrediente activo

El ingrediente activo utilizado en el comprimido de desintegración oral de la presente invención no está limitado a no específico, siempre que el ingrediente activo sirva como ingrediente activo farmacéutico para el tratamiento y la prevención de enfermedades y sea administrable por vía oral. El ingrediente activo incluye, por ejemplo, roborantes alimenticios; antipiréticos, analgésicos antiflogísticos; agentes psicotrópicos; hipnóticos; antiespasmódicos; fármacos que actúan en el sistema nervioso central; agentes que mejoren el metabolismo cerebral; agentes que mejoren la circulación cerebral; antiepilépticos; simpaticomiméticos; digestivos; antiulcerosos; procinéticos; antiácidos; expectorantes antitusivos; antiespasmódicos; antieméticos; estimulantes respiratorios; broncodilatadores; agentes antialérgicos; cardíacos; agentes antiaritmicos; diuréticos; vasoconstrictor; vasodilatadores coronarios; agentes vasodilatadores; vasodilatadores periféricos; fármacos antihiperlipidémicos; colagogos; agentes quimioterapéuticos; fármacos para complicaciones diabéticas; fármacos de tratamiento para osteoporosis; antirreumáticos; relajantes del músculo esquelético; supresor de la gota; anticoagulantes; agentes antineoplásicos y similares. El ingrediente activo utilizado aquí puede ser una sal del mismo o estar en forma libre, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Además, puede estar en forma de un solvato tal como alcoholato, e hidrato. Adicionalmente, los principios activos mencionados anteriormente se pueden usar solos o en una combinación de dos o más de los tipos anteriores.

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

(3) Preparación del comprimido de desintegración oral recubierto por presión

Se puede preparar el comprimido de desintegración oral recubierto por presión de la presente invención usando una máquina formadora de comprimidos conocida capaz de preparar una formulación recubierta por presión. Un comprimido de desintegración oral recubierto 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 recubierta 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 recubierta por presión con un núcleo interno de mala moldeabilidad.

El procedimiento de laboratorio del presente comprimido de desintegración oral recubierto por presión 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). Sobre la mezcla, se coloca una cantidad adecuada de un material en polvo/granulado con mala moldeabilidad 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 en un comprimido y así preparar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión.

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/granulado con mala moldeabilidad 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 en un comprimido para preparar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión.

El material de la capa externa puede prepararse como un granulado antes de la formación del comprimido de acuerdo con un método conocido en el estado del arte. Por ejemplo, puede prepararse una formulación recubierta 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 recubierta por presión utilizando la mezcla obtenida de acuerdo con el método anteriormente descrito. Adicionalmente, las porciones de cada ingrediente del 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 recubierta 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 desintegración oral recubierto por presión

El comprimido de desintegración oral recubierto por presión preparado como se ha descrito anteriormente significa una formulación que es se puede administrar sin agua y que muestra una rápida desintegración en la cavidad oral. En detalle, el comprimido de desintegración oral de la presente invención significa una formulación que es desintegrada por vía oral principalmente mediante la saliva en aproximadamente 60 segundos, generalmente 45 segundos, y preferentemente 30 segundos, y más preferentemente 20 segundos.

Además, el presente comprimido de desintegración oral tiene dureza suficiente para no astillarse o agrietarse durante el proceso de fabricación, el transporte o la práctica clínica. En caso de que se administren varios fármacos a los pacientes, a fin de mejorar el cumplimiento normativo de la medicación en la actualidad, hospitales o farmacias dispensadoras proporcionan a menudo paquetes todo-en-uno en el que cada paquete contiene varios medicamentos para cada administración con el fin de evitar que los pacientes se olviden de tomar los medicamentos o cometan un error en la dosis. Con el fin de manipular los comprimidos de esta manera, también es deseable que los comprimidos tengan una dureza suficiente para evitar ser astillados o agrietados. En particular, el presente comprimido de desintegración oral tiene una estructura de doble capa que hace que el comprimido se pueda astillar o agrietar con más facilidad que los típicos comprimidos de desintegración por vía oral, y por lo tanto es deseable que el presente comprimido sea más duro que los comprimidos típicos. Específicamente, el presente

comprimido de desintegración oral tiene una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, y preferentemente de 2,5 N/mm² o más.

5 La forma del comprimido de desintegración oral recubierto por presión que es la formulación final de la presente invención puede ser, aunque no de forma específicamente limitada, 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 del comprimido con forma redonda, el comprimido en R redondeado, y el comprimido con borde biselado de forma redondeada de la presente invención son generalmente de 5 a 16 mm, y preferentemente 7 a 10 mm.

10 En la presente invención, el "ratio del espesor del núcleo interno" es de 30 a 80%, preferentemente 30 a 70%, y más preferentemente 30 a 60%. El espesor de la capa externa empleado aquí es generalmente de 0,5 mm a 2,0 mm, preferentemente de 0,5 mm a 1,5 mm, y más preferentemente de 0,5 mm a 1,0 mm.

En la presente invención, el porcentaje del volumen del núcleo interno por el volumen de la formulación final es de 10 a 60%, y preferentemente de 15 - 50%.

15 El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de la presente invención debe satisfacer la desintegrabilidad oral y la dureza suficiente para mantener su forma como una formulación durante el proceso de fabricación, distribución y 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/granulado con mala moldeabilidad en su núcleo interno. Además, se requiere una mayor dureza de la capa externa en comparación con la de un comprimido de desintegración oral convencional sin núcleo. Es preferible una porosidad más baja en 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 es del 1 al 20%, y preferentemente de 1 al 15%.

EJEMPLO

25 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos, pero no debe ser interpretada como limitada a los mismos.

A menos que se indique lo contrario, manitol; lactosa; estearil fumarato de sodio; maicena; estearato de magnesio; carmelosa; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC); esferas de celulosa microcristalina; celulosa microcristalina y la crospovidona usada en los Ejemplos son los siguientes:

30 manitol (Pearlitol 50C: fabricado por ROQUETTE);
 hidrato de lactosa (Pharmatose 200M: fabricado por DMV International);
 estearil fumarato de sodio (PRUV: fabricado por Kimura Sangyo Co., Ltd);
 maicena [(XX16) W: fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd];
 estearato de magnesio (luz y vegetativo: fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.);
 35 carmelosa (NS-300: fabricado por Gotoku Chemical Co., Ltd.);
 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (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, CEOLUS® KG-802, CEOLUS® KG-1000:
 todos fabricados por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.); y
 40 crospovidona (KOLLIDON® CL: fabricado por BASF Japan Ltd., o Polyplasdone XL-10: fabricado por ISP Japan Ltd.).

Ejemplos 1-1 a 1-5: Estudio de los ingredientes particulares

< Preparación de comprimidos de desintegración oral recubiertos por presión >

45 Se prepararon cinco tipos de formulaciones de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 1-1, en las que cada ingrediente particular en la capa externa es diferente de los otros. 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). Sobre la mezcla, se colocaron 50 mg de esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE, CP-203) como un

ES 2 713 330 T3

5 ingrediente del núcleo interno, y a continuación, el material distribuido en capas se presionó temporalmente a una
 baja presión (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
 10 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
 15 kN en los Ejemplos 1-2 y 1-5, y 10 kN en los otros Ejemplos para preparar los comprimidos de desintegración
 oral recubiertos por presión deseada. Además, la dureza de un comprimido prensado (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.

Tabla 1-1. Fórmula (mg)

		Ej.1-1	Ej.1-2	Ej.1-3	Ej.1-4	Ej.1-5
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	131,4	131,4	131,4	131,4	-
	Lactosa	-	-	-	-	131,4
	Maicena	9,0	-	-	-	-
	Crospovidona	-	9,0	-	-	9,0
	Carmelosa	-	-	9,0	-	-
	L-HPC (LH-21)	-	-	-	9,0	-
	Celulosa microcristalina (KG-802)	36,0	36,0	36,0	36,0	36,0
	Estearil fumarato de sodio	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0	230,0

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

		Ej.1-1	Ej.1-2	Ej.1-3	Ej.1-4	Ej.1-5
Capa externa	D-Manitol	73,0	73,0	73,0	73,0	-
	Lactosa	-	-	-	-	73,0
	Maicena	5,0	-	-	-	-
	Crospovidona	-	5,0	-	-	5,0
	Carmelosa	-	-	5,0	-	-

		Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5
	L-HPC (LH-21)	-	-	-	5,0	-
	Celulosa microcristalina (KG-802)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Se midieron el tiempo de desintegración oral, la dureza, y el espesor de los comprimidos del producto y se calcularon la dureza absoluta, y HDBI. 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 entre carmelosa, maicena, L-HPC, o crospovidona, se consigue un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos y una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. Además, para todas las formulaciones la sensación en la cavidad bucal fue satisfactoria sin sensación de sequedad oral. En todas estas formulaciones, la porosidad medida de la parte inferior de la capa externa fue de 20% o menos. El valor de HDBI fue el más alto en el caso de que la formulación comprendiese crospovidona como ingrediente particular (Ejemplo 1-2). Además, incluso cuando el manitol usado en el Ejemplo 1-2 se reemplazó con lactosa como en el Ejemplo 1-5, el comprimido del Ejemplo 1-5 de manera similar alcanzó un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos, una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, y un valor de HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

Tabla 1-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5
tiempo de desintegración oral (seg)	14	14	15	15	17
Dureza Absoluta (N/mm ²)	2,1	2,9	2,2	2,4	3,9
HDBI	0,15	0,21	0,15	0,16	0,23

Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-3: Comprimidos sin los ingredientes particulares o celulosa microcristalina (caso 1)

Se prepararon varias formulaciones de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con las fórmulas mostradas en la Tabla 2-1, en las que su capa externa carece de cualquiera de los ingredientes particulares o celulosa microcristalina. El manitol empleado aquí era Mannite S (fabricado por Towa Kasei Co., Ltd.). La compresión final en comprimidos se llevó a cabo a una presión de 4 kN y 15 kN en los Ejemplos Comparativos 1-1 y 1-2, y 15 kN en el Ejemplo Comparativo 1-3.

Tabla 2-1. Fórmula (mg)

		Ej. Comp. 1-1	Ej. Comp. 1-2	Ej. Comp. 1-3
Núcleo interno	Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0

		Ej. Comp. 1-1	Ej. Comp. 1-2	Ej. Comp. 1-3
Capa externa	Lactosa	45,0	-	-
	D-Manitol	-	45,0	159,7
	Maicena	-	-	16,7
	Celulosa microcristalina (PH-102)	133,9	133,9	-
	Estearato de magnesio	1,1	1,1	-
	Estearil fumarato de sodio	-	-	3,6
	Total	230,0	230,0	230,0

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

		Ej. Comp. 1-1	Ej. Comp. 1-2	Ej. Comp. 1-3
Capa externa	Lactosa	25,0	-	-
	D-Manitol	-	25,0	88,7
	Maicena	-	-	9,3
	Celulosa microcristalina (PH-102)	74,4	74,4	-
	Estearato de magnesio	0,6	0,6	-
	Estearil fumarato de sodio	-	-	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0

- 5 Se midieron el tiempo de desintegración oral, dureza, y grosor de los comprimidos de producto; y, se calcularon la dureza absoluta y HDBI de los mismos. Los resultados están tabulados en la Tabla 2-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos de producto. A los comprimidos preparados en los Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-3 les falta cualquiera de los ingredientes particulares de la presente invención o celulosa microcristalina en su capa externa; y aunque el comprimido del Ejemplo Comparativo 1-1 apenas logra alcanzar el tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos y la dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, los comprimidos de los otros Ejemplos Comparativos mostraban una baja dureza absoluta. En particular, todos los comprimidos en los ejemplos comparativos tenían un valor bajo HDBI, es decir, menos de 0,1, en el que HDBI es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

15

. Tabla 2-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej. Comp. 1-1	Ej. Comp. 1-2	Ej. Comp. 1-3
Tiempo de desintegración oral (seg)	28	16	15
Dureza Absoluta (N/mm ²)	2,0	1,3	1,4
HDBI	0,07	0,08	0,09

Ejemplo comparativo 1-4: Comprimido sin los ingredientes particulares (es decir, el comprimido con la capa externa de la Referencia de Patente 2) (caso 2)

- 5 Se preparó una formulación de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con la fórmula mostrada en la Tabla 2-4 (es decir, una fórmula similar a la del ejemplo de formulación en la Referencia de Patente 2), en la que su capa externa no comprende los ingredientes particulares y similares de la presente invención. La compresión final en comprimidos se llevó a cabo a una presión de 10 kN. Tenga en cuenta que en el troquel y el punzón empleados aquí se aplicó una pequeña cantidad de estearato de magnesio. El Cellactose 80 empleado aquí fue fabricado por MEGGLE co., Ltd.
- 10

Tabla 2-4. Fórmula (mg)

		Ej. Comp. 1-4
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00
Capa externa	Cellactose 80 (lactosa y producto de granulación de celulosa en polvo)	180,00
	Estearato de magnesio	Trazas
	Total	230,0

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

		Ej. Comp. 1-4
Capa externa	Cellactose 80 (lactosa y producto de granulación de celulosa en polvo)	100,0
	Estearato de magnesio	Trazas
	Total	100,0

- 15 Se midieron el tiempo de desintegración oral, dureza y grosor del comprimido de producto; y, se calcularon la dureza absoluta y HDBI de los mismos. Los resultados están tabulados en la Tabla 2-6 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. El comprimido de producto no se desintegró en la cavidad bucal.

Tabla 2-6. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo Comparativo 1-4
Tiempo de desintegración oral (seg)	120 o más
Dureza Absoluta (N/mm ²)	3.7
HDBI	0,03 o menos

Ejemplo comparativo 1-5: Comprimido sin los ingredientes particulares (es decir, el comprimido con la capa externa de la Referencia de Patente 1) (caso 3)

- 5 Se preparó una formulación de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con la fórmula mostrada en la Tabla 2-7, en el que su capa externa no comprende los ingredientes particulares de la presente invención. La compresión final en comprimidos se llevó a cabo a una presión de 10 kN. Los ingredientes de la capa externa y su proporción son los mismos que los utilizados en el Ejemplo de Ensayo 6 de la Referencia de Patente 1 (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 1-5
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. Ratio de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo Comparativo 1-5
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 desintegración oral, dureza y grosor del comprimido de producto; y se calcularon la dureza

absoluta y HDBI de los mismos. Los resultados están tabulados en la Tabla 2-9 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Cuando el comprimido recubierto por presión que contiene partículas no moldeables, de acuerdo con la capa externa descrita en el Ejemplo de ensayo 6 de la Referencia de Patente 1, el tiempo de desintegración oral del mismo era corto pero su dureza absoluta fue insuficiente y baja (menos de 1 N/mm²).

Por lo tanto, se concluyó que no se puede conseguir una dureza suficiente del comprimido completo utilizando los ingredientes divulgados en la Referencia de Patente 1 en la capa externa cuando se prepara el comprimido recubierto por presión que contenga partículas no moldeables.

Tabla 2-9. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo Comparativo 1-5
Tiempo de desintegración oral (seg)	12
Dureza Absoluta (N/mm ²)	0,4
HDBI	0,03

Ejemplos 2-1 a 2-6 y Ejemplo Comparativo 2-1: ratio de celulosa microcristalina

Se prepararon varias formulaciones como se describe en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 3-1, en las que cada cantidad de celulosa microcristalina en la capa externa es diferente de las otras. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 15 kN en el Ejemplo Comparativo 2-1 y en los Ejemplos 2-1 a 2-3, 10 kN en el Ejemplo 2-4, y 4 kN en los Ejemplos 2-5 y 2-6.

Tabla 3-1. Fórmula (mg)

		Ej. Comp. 2-1	Ej. 2-1*	Ej. 2-2	Ej. 2-3	Ej. 2-4	Ej. 2-5	Ej. 2-6*
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	165,6	149,4	131,4	113,4	95,4	41,4	0,9
	Crospovidona	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	14,4
	Celulosa microcristalina (KG-802)	-	18,0	36,0	54,0	72,0	126,0	161,1
	Celulosa microcristalina (KG-1000)	1,8	-	-	-	-	-	-
	Estearil fumarato de sodio	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0	230,0	230,0	230,0
* Ejemplo de Referencia								

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

		Ej. Comp. 2-1	Ej. 2-1*	Ej. 2-2	Ej. 2-3	Ej. 2-4	Ej. 2-5	Ej. 2-6*
Capa externa	D-Manitol	92,0	83,0	73,0	63,0	53,0	23,0	0,5
	Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	8,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	-	10,0	20,0	30,0	40,0	70,0	89,5
	Celulosa microcristalina (KG-1000)	1,0	-	-	-	-	-	-
	Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
* Ejemplo de Referencia								

5 Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 3-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Cuando el contenido de celulosa microcristalina en la capa externa fue un 1%, como en el Ejemplo Comparativo 2-1, el comprimido tenía una dureza absoluta inferior a 2,0 N mm² y un valor bajo de HDBI que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. Por el contrario, cuando el contenido de celulosa microcristalina en la capa externa es de 10 a 90% como en los Ejemplos 10 2-1 a 2-6, se consiguió un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos y una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

15 Desde el punto de vista de la sensación en la cavidad bucal, el contenido preferente de celulosa microcristalina en la capa externa es del 70% o menos, ya que los comprimidos con un alto contenido de esta producían sensación arenosa en la administración. Por otro lado, desde el punto de vista de la dureza, el contenido preferente de celulosa microcristalina en la capa externa fue de 20% o más debido a que estas comprimidos tenían una dureza absoluta de 2,5 N/mm² o más. Además, en los casos en que el contenido de la celulosa microcristalina en la capa externa fue de 20 a 30%, los comprimidos alcanzaron el valor más alto de HDBI, esto es, un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

20 Tabla 3-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej. Comp. 2-1	Ej. 2-1*	Ej. 2-2	Ej. 2-3	Ej. 2-4	Ej. 2-5	Ej. 2-6*
Tiempo de desintegración oral (seg)	11	11	14	15	19	20	28
Dureza Absoluta (N/mm ²)	1,2	2,0	2,9	3,2	3,5	3,3	4,1
HDBI	0,11	0,19	0,21	0,21	0,18	0,17	0,15
* Ejemplo de Referencia							

Ejemplos 3-1 a 3-3 y el Ejemplo Comparativo 3-1: Ratio de los ingredientes particulares (crospovidona)

Se prepararon varias formulaciones como se describe en el Ejemplo 1-1 de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 4-1, con diferente cantidad de crospovidona en la capa externa. La compresión final en el comprimido se llevó a cabo a una presión de 15 kN en el Ejemplo Comparativo 3-1 y en el Ejemplo 3-1, 10 kN en el Ejemplo 3-2, y 4 kN en el Ejemplo 3-3.

5

Tabla 4-1. Fórmula (mg)

		Ej. Comp. 3-1	Ej. 3-1	Ej. 3-2*	Ej. 3-3
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	156,6	131,4	122,4	68,4
	Crospovidona	1,8	9,0	36,0	72,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	18,0	36,0	18,0	36,0
	Estearil fumarato de sodio	3,6	3,6	3,6	3,6
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0
* Ejemplo de Referencia					

10

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

		Ej. Comp. 3-1	Ej.3-1	Ej.3-2*	Ej. 3-3
Capa externa	D-Manitol	87,0	73,0	68,0	38,0
	Crospovidona	1,0	5,0	20,0	40,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	10,0	20,0	10,0	20,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0
* Ejemplo de Referencia					

Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 4-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Cuando el contenido de crospovidona en la capa externa fue de 5 a 20% como en los Ejemplos 3-1 y 3-2, los comprimidos alcanzaron un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos y una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. Por el contrario, cuando el contenido de crospovidona en la capa

15

externa era demasiado bajo (es decir, 1%) o demasiado alto (es decir, 40%) como en el Ejemplo Comparativo 3-1 y en el Ejemplo 3-3, cualquiera de estos comprimidos tenía un valor bajo de HDBI que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

Tabla 4-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej. Comp. 3-1	Ej.3-1	Ej.3-2*	Ej. 3-3
Tiempo de desintegración oral (seg)	21	14	19	27
Dureza Absoluta (N/mm ²)	2,2	2,9	2,8	2,4
HDBI	0,10	0,21	0,15	0,09
* Ejemplo de Referencia				

5 Ejemplos 4-0 a 4-2: Ratio de los ingredientes particulares (maicena)

Se prepararon varias formulaciones como se describe en el Ejemplo 1-1, de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 5-1, con diferente cantidad de maicena en la capa externa. La compresión final en el comprimido se llevó a cabo a una presión de 10 kN en el Ejemplo 4-1, y 15 kN en el Ejemplo 4-2.

10

Tabla 5-1. Fórmula (mg)

		Ej. 4-0	Ej.4-1	Ej.4-2
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	120,6	131,4	50,4
	Maicena	1,8	9,0	72,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	54,0	36,0	54,0
	Estearil fumarato de sodio	3,6	3,6	3,6
	Total	230,0	230,0	230,0

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

		Ej. 4-0	Ej. 4-1	Ej. 4-2
Capa externa	D-Manitol	67,0	73,0	28,0
	Maicena	1,0	5,0	40,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	30,0	20,0	30,0

ES 2 713 330 T3

		Ej. 4-0	Ej. 4-1	Ej. 4-2
	Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0

Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 5-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Cuando el contenido de maicena en la capa externa fue de 5 a 40% como en los Ejemplos 4-1 y 4-2, los comprimidos alcanzaron un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos y una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. Por el contrario, cuando el contenido de maicena en la capa externa era demasiado bajo (es decir, 1%) como en el Ejemplo 4-0, el comprimido tenía una desintegración oral lenta, de al menos 30 segundos y un valor bajo de HDBI que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

5

10

Tabla 5-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej. 4-0	Ej. 4-1	Ej. 4-2
Tiempo de desintegración oral (seg)	38	15	20
Dureza Absoluta (N/mm ²)	3,1	2,1	3,4
HDBI	0,08	0,15	0,17

Ejemplos 5-1 a 5-4: Tipos de celulosa microcristalina

Se prepararon varias formulaciones con diferentes tipos de celulosa microcristalina 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. La compresión final en el comprimido se llevó a cabo a una presión de 15 kN.

15

Tabla 6-1. Fórmula (mg)

		Ej.5-1	Ej.5-2	Ej.5-3	Ej.5-4*
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	131,4	131,4	131,4	149,4
	Crospovidona	9,0	9,0	9,0	9,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	36,0	-	-	-
	Celulosa microcristalina (PH-102)	-	36,0	-	-
	Celulosa microcristalina (PH-301)	-	-	36,0	-

ES 2 713 330 T3

		Ej.5-1	Ej.5-2	Ej.5-3	Ej.5-4*
	Celulosa microcristalina (KG-1000)	-	-	-	18,0
	Estearil fumarato de sodio	3,6	3,6	3,6	3,6
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0
* Ejemplo de Referencia					

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

		Ej.5-1	Ej.5-2	Ej.5-3	Ej.5-4*
Capa externa	D-Manitol	73,0	73,0	73,0	83,0
	Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	20,0	-	-	-
	Celulosa microcristalina (PH-102)	-	20,0	-	-
	Celulosa microcristalina (PH-301)	-	-	20,0	-
	Celulosa microcristalina (KG-1000)	-	-	-	10,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0
* Ejemplo de Referencia					

- 5 Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 6-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Aunque cada tipo de celulosa microcristalina en la capa externa es distinto, según los Ejemplos 5-1 a 5-4, todos los comprimidos consiguieron un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos, una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, y un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. Los comprimidos obtenidos empleando KG-802 o KG-1000 como celulosa microcristalina en la capa externa, alcanzaron un valor HDBI de 0,2 o más, originando así un comprimido con un equilibrio preferente (en los que HDBI es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad).
- 10

Tabla 6-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej. 5-1	Ej. 5-2	Ej. 5-3	Ej. 5-4*
Tiempo de desintegración oral (seg)	14	11	12	12

ES 2 713 330 T3

	Ej. 5-1	Ej. 5-2	Ej. 5-3	Ej. 5-4*
Dureza Absoluta (N/mm ²)	2,9	2,1	2,0	2,3
HDBI	0,21	0,19	0,17	0,20
* Ejemplo de Referencia				

Ejemplos 6-1 a 6-3: Tipos de lubricante

Se prepararon formulaciones con diferente cantidad de lubricante en la capa externa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 7-1 como se describe en el Ejemplo 1-1 del presente. La compresión final en comprimidos se llevó a cabo a una presión de 15 kN.

5

Tabla 7-1. Fórmula (mg)

		Ej. 6-1	Ej. 6-2	Ej. 6-3
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	131,4	133,2	133,2
	Crospovidona	9,0	9,0	9,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	36,0	36,0	36,0
	Estearil fumarato de sodio	3,6	-	-
	Éster de ácido graso de sacarosa	-	1,8	-
	Estearato de magnesio	-	-	1,8
	Total	230,0	230,0	230,0

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

		Ej.6-1	Ej.6-2	Ej.6-3
Capa externa	D-Manitol	73,0	74,0	74,0
	Crospovidona	5,0	5,0	5,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	20,0	20,0	20,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0	-	-

ES 2 713 330 T3

		Ej.6-1	Ej.6-2	Ej.6-3
	Éster de ácido graso de sacarosa	-	1,0	-
	Estearato de magnesio	-	-	1,0
	Total	100,0	100,0	100,0

5 Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 7-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Aunque el tipo de lubricante en la capa externa es distinto, según los Ejemplos 6-1 a 6-3, todos los comprimidos consiguieron un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos, una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

10 Tabla 7-3. Propiedades físicas de los comprimidos

	Ej.6-1	Ej.6-2	Ej.6-3
Tiempo de desintegración oral (seg)	14	13	15
Dureza Absoluta (N/mm ²)	2,9	4,0	2,8
HDBI	0,21	0,30	0,19

Ejemplos 7-1 a 7-5: Combinación de varios ingredientes particulares

15 Se prepararon varias formulaciones en las que dos o más ingredientes particulares se encuentran en la capa externa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 8-1 como se describe en el Ejemplo 1-1. La compresión final en el comprimido se llevó a cabo a una presión de 10 kN en los Ejemplos 7-1 y 7-3, y 15 kN en los otros ejemplos.

Tabla 8-1. Fórmula (mg)

		Ej. 7-1	Ej. 7-2	Ej. 7-3	Ej. 7-4*	Ej. 7-5
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Capa externa	D-Manitol	113,4	113,4	66,6	134,5	118,3
	Maicena	18,0	18,0	36,0	14,9	13,1
	Crospovidona	-	-	-	9,0	9,0

ES 2 713 330 T3

		Ej. 7-1	Ej. 7-2	Ej. 7-3	Ej. 7-4*	Ej. 7-5
	Carmelosa	3,6	3,6	7,2	-	-
	L-HPC (LH-21)	7,2	7,2	14,4	-	-
	Celulosa microcristalina (KG-802)	-	36,0	-	18,0	36,0
	Celulosa microcristalina (KG-1000)	36,0	-	54,0	-	-
	Estearil fumarato de sodio	-	-	-	3,6	3,6
	Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	-	-
	Total	230,0	230,0	230,0	230,0	230,0
* Ejemplo de Referencia						

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

		Ej. 7-1	Ej. 7-2	Ej. 7-3	Ej. 7-4*	Ej. 7-5
Capa externa	D-Manitol	63,0	63,0	37,0	74,7	65,7
	Maicena	10,0	10,0	20,0	8,3	7,3
	Crospovidona	-	-	-	5,0	5,0
	Carmelosa	2,0	2,0	4,0	-	-
	L-HPC (LH-21)	4,0	4,0	8,0	-	-
	Celulosa microcristalina (KG-802)	-	20,0	-	10,0	20,0
	Celulosa microcristalina (KG-1000)	20,0	-	30,0	-	-
	Estearil fumarato de sodio	-	-	-	2,0	2,0
	Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	-	-
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
* Ejemplo de Referencia						

5 Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 8-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Incluso en los casos en los que la capa externa está compuesta de dos o más ingredientes particulares los comprimidos consiguieron un tiempo de desintegración oral

ES 2 713 330 T3

de 30 segundos o menos, la dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. La porosidad de la capa externa fue de 9% en el Ejemplo 7-1, y 10% en el Ejemplo 7-3.

Tabla 8-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ej. 7-1	Ej. 7-2	Ej. 7-3	Ej. 7-4*	Ej. 7-5
Tiempo de desintegración oral (seg)	15	18	20	11	13
Dureza Absoluta (N/mm ²)	2,2	2,7	3,2	2,2	2,8
HDBI	0,15	0,15	0,16	0,19	0,21
* Ejemplo de Referencia					

5

Ejemplos 8-1 a 8-2: Ratio del espesor del núcleo interno

Se prepararon dos formulaciones donde el espesor del núcleo interno es diferente entre sí de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la Tabla 9-1. En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. Una cantidad de la mezcla de la capa externa indicada en cada columna de "Peso de la capa externa (parte inferior)" en la Tabla 9-1 se colocó en un troquel con un diámetro indicado en cada columna de "núcleo interno" en la Tabla 9-1. El troquel se sacudió suavemente para suavizar la superficie del polvo. En la mezcla, se colocaron la cantidad de esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203) indicada en la tabla, y se presionó temporalmente el material distribuido en capas 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 9-1 se añadió a la anterior. La composición entre el punzón y el troquel se presionó finalmente para preparar los comprimidos de desintegración oral recubiertos por presión. Se llevó a cabo la compresión final en el comprimido a una presión de 4 kN.

10

15

20

Tabla 9-1. Fórmula (mg)

		Ej. 8-1	Ej. 8-2
Estructura	Núcleo interno	Diámetro 6 mm	Diámetro 6 mm
	Peso de la capa externa (Parte inferior)	40 mg	30 mg
	Peso de la capa externa (Parte superior y laterales)	140 mg	110 mg
Núcleo interno	Celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,00	50,00
Capa externa	D-Manitol	41,40	41,40
	Crospovidona	9,00	9,00
	Celulosa microcristalina (KG-802)	126,00	126,00

ES 2 713 330 T3

		Ej. 8-1	Ej. 8-2
	Estearil fumarato de sodio	3,60	3,60
	Total	230,0	230,0

Tabla 9-2. Ratio de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ej.8-1	Ej.8-2
Capa externa	D-Manitol	23,0	23,0
	Crospovidona	5,0	5,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	70,0	70,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0

- 5 Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 9-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. En los casos en los que el ratio de espesor del núcleo interno fue del 32 al 54%, se consiguió un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos, una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más, y un valor alto de HDBI, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.
- 10

Tabla 9-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 8-1	Ejemplo 8-2
Tiempo de desintegración oral (seg)	20	14
Dureza Absoluta (N/mm ²)	3,3	2,2
HDBI	0,17	0,16
Espesor del comprimido (mm)	3,82	3,79
Espesor del núcleo interno (mm)	1,23	2,03
Espesor del núcleo interno (%)	32	54

Ejemplo 9-1: Comprimidos de desintegración oral recubiertos por presión que comprenden un ingrediente activo

(1) Preparación de partículas que contienen acetaminofén (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.)

El acetaminofén se recubrió para preparar partículas que contienen acetaminofén cuya tasa de recubrimiento es del 10 % en peso. El material de recubrimiento usado aquí comprende Aquacoat™ (fabricado por Asahi Kasei Chemical Co., Ltd), triacetina y manitol en una relación de 100 : 25 : 50 (% en peso), respectivamente. Se preparó una formulación que contiene el ingrediente activo de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 10-1, como se describe en el Ejemplo 1-1. La compresión final en comprimidos se llevó a cabo a una presión de 4 kN.

5

Tabla 10-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 9-1
Núcleo interno	Partículas que contienen acetaminofeno	28,57
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	10,71
	Talco	10,71
Capa externa	D-Manitol	131,40
	Crospovidona	9,00
	Celulosa microcristalina (KG-802)	36,00
	Estearil fumarato de sodio	3,60
	Total	230,0

Tabla 10-2. Ratio de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 9-1
Capa externa	D-Manitol	73,0
	Crospovidona	5,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	20,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0
	Total	100,0

- 10 Se midieron el tiempo de desintegración oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Los resultados están tabulados en la Tabla 10-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Se consiguió un tiempo de desintegración oral de 30 segundos o menos y una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. De esta manera, se demostró que los comprimidos que contienen un
- 15 ingrediente activo también pueden proporcionar comprimidos de desintegración oral recubiertos por presión con buenas propiedades.

Tabla 10-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 9-1
Tiempo de desintegración oral (seg)	18
Dureza Absoluta (N/mm ²)	3,2
HDBI	0,17

(2) Preparación de partícula que comprende Gasmotin

5 A 567g de agua purificada se añadieron 31,5 g de polisorbato 80 (polisorbato 80 (HX) según la farmacopea japonesa: 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 mezcla se agitó bien ("Mezcla I"). Por separado, se añadió lentamente otra solución de hidróxido de sodio (2,85 g) en agua purificada (67,65 g) a 705 g de copolímero metálico LD (POLYQUID PA-30S: fabricado por Sanyo Chemical Industries Ltd.) y la mezcla se agitó bien ("Mezcla II"). A la Solución I se añadió la Solución II para suspenderla. La suspensión se tamizó con una malla (177 µm) para obtener una dispersión de recubrimiento.

10 346,5 g de Gasmotin y 3,5 g de ácido silícico ligeramente anhidro (Aerosil 200: fabricado por Nippon Aerosil Co., Ltd.) se tamizaron a través de una malla (500 µm) y se mezclaron bien en una bolsa de polietileno para preparar una composición que contenga el fármaco. Después, la composición se colocó en un granulador de lecho fluidizado Wurster provisto de un aparato de circulación forzada (granulador de lecho fluidizado Wurster mejorado, MP-01 SPC, fabricado por Powrex Co.) y se pulverizó con la dispersión de recubrimiento anteriormente preparada. La 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 de 10 g/min a 12 g/min, caudal del aire de pulverización de 80 l/min, presión del aire de pulverización de 0,2 MPa a 0,3 MPa, presión del aire lateral de 0,20MPa a 0,25 MPa, y caudal de entrada de aire de aproximadamente 0,30 m³/min a 0,55 m³/min. El recubrimiento se completó cuando la cantidad de dispersión de revestimiento fue de aproximadamente 1306 g, y las partículas resultantes se secaron hasta que la temperatura de aire de salida alcanzo 42°C. Las partículas obtenidas se tamizaron a través de un tamiz de malla 32 (abertura: 500 micras) para preparar las partículas que contienen el fármaco que tienen un tamaño promedio de aproximadamente 165 micras.

15 Se preparó una formulación que contiene las partículas que comprenden el ingrediente activo en el núcleo interno, de acuerdo con la fórmula que se muestra en la Tabla 11-1 En el núcleo interno se utilizaron partículas mixtas de las partículas que contienen Gasmotin y crospovidona y partículas de talco. En primer lugar, se mezclaron los ingredientes de la capa externa. Una parte de la 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 introdujeron 50 mg de las partículas mixtas del núcleo interno, y a continuación, el material distribuido en capas se presionó temporalmente a una baja presión (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 hacer la parte inferior de la capa externa se colocó hacia abajo. Un 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. Finalmente, la composición entre el troquel y el punzón se presionó a una presión de 4 kN para preparar los comprimidos de desintegración oral recubiertos por presión, deseados.

40

Tabla 11-1. Fórmula (mg)

		Ejemplo 9-2
Núcleo interno	Partículas que contienen Gasmotin	28,57
	Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	10,71
	Talco	10,71
Capa externa	D-Manitol	41,40
	Crospovidona	9,00
	Celulosa microcristalina (KG-802)	126,00
	Estearil fumarato de sodio	3,60
	Total	230,0

Tabla 11-2. proporción de formulación en la capa externa (% en peso)

		Ejemplo 9-2
Capa externa	D-Manitol	23,0
	Crospovidona	5,0
	Celulosa microcristalina (KG-802)	70,0
	Estearil fumarato de sodio	2,0
	Total	100,0

- 5 Se midieron el tiempo de desintegración oral, la dureza y el espesor del comprimido del producto y se calcularon la dureza absoluta y el HDBI del mismo. Los resultados están tabulados en la Tabla 11-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto. Se consiguió un tiempo de desintegración oral de 30 segundos y una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o más para dar un HDBI alto, que es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad. Por lo tanto, se concluyó que el comprimido que comprende el ingrediente activo
- 10 también puede proporcionar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión con buenas propiedades.

Tabla 11-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ejemplo 9-2
Tiempo de desintegración oral (seg)	27
Dureza Absoluta (N/mm ²)	4,0

	Ejemplo 9-2
HDBI	0,15

Ejemplos Comparativos 5-1 a 5-4: Comprimido Normal (es decir comprimido sin núcleo)

Se usaron los ingredientes de la capa externa mostrados en el Ejemplo 1-1 para preparar un comprimido normal (es decir, un comprimido sin núcleo interno). En primer lugar, los ingredientes mostrados en la Tabla 12-1 se mezclaron homogéneamente en la proporción indicada. La mezcla (230 mg) se comprimió en un comprimido (8 mm de diámetro) a una presión de 4, 10, 15 o 20 kN para preparar cada uno de los comprimidos normales.

5

Tabla 12-1. Fórmula (mg)

	Ej. Comp. 5-1 a 5-4
D-Manitol	167,9
Maicena	11,5
Celulosa microcristalina (KG-802)	46,0
Estearil fumarato de sodio	4,6
Total	230,0

Tabla 12-2. Ratio de formulación (% en peso)

	Ej. Comp. 5-1 a 5-4
D-Manitol	73,0
Maicena	5,0
Celulosa microcristalina (KG-802)	20,0
Estearil fumarato de sodio	2,0
Total	100,0

10

Se midieron el tiempo de desintegración 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 están tabulados en la Tabla 12-3 para mostrar las propiedades físicas de los comprimidos del producto.

15

Cuando los comprimidos se comprimieron a una presión de 15 kN o más, el tiempo de desintegración oral fue de 30 segundos o más. Cuando el comprimido se comprimió a una presión de 4 kN, su dureza absoluta fue menor 1,0. Independientemente de la presión de compresión, todos los comprimidos tenían un valor HDBI de 0,15 o menos, en el que HDBI es un índice del equilibrio entre la dureza y la desintegrabilidad.

Tabla 12-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ej. Comp. 5-1 4kN	Ej. Comp. 5-2 10 kN	Ej. Comp. 5-3 15 kN	Ej. Comp. 5-4 20 kN
Tiempo de desintegración oral (seg)	17	26	39	45
Dureza Absoluta (N/mm ²)	0,8	2,8	3,8	4,2
HDBI	0,05	0,11	0,10	0,09

Ejemplo comparativo 6-1: Comprimido Normal (es decir comprimido sin núcleo) que comprende de manera homogénea partículas sin moldeabilidad

5

Se utilizó la mezcla de los ingredientes del núcleo interno y la capa externa mostrada en el Ejemplo 1-1 para preparar un comprimido normal, en el que las partículas no moldeables se distribuyeron homogéneamente. En primer lugar, los ingredientes mostrados en la Tabla 13-1 se mezclaron homogéneamente en la proporción indicada en la tabla. Se comprimió la mezcla en un comprimido (8 mm de diámetro) a una presión de 10 kN para preparar el comprimido normal.

10

Señalar que el comprimido normal se preparó en las mismas condiciones que el comprimido recubierto por presión del Ejemplo 1-1, (es decir, la cantidad de cada ingrediente por comprimido, el peso del comprimido, el diámetro del comprimido y la fuerza de compresión eran la misma) y los dos comprimidos (es decir, el comprimido normal y el comprimido recubierto por presión) fueron diferentes sólo en la estructura y la distribución de las partículas no moldeables”.

15

Tabla 13-1. Fórmula (mg)

	Ej. Comp. 6-1
Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	50,0
D-Manitol	131,4
Maicena	9,0
Celulosa microcristalina (KG-802)	36,0
Estearil fumarato de sodio	3,6
Total (mg)	230,0

20

Tabla 13-2. Ratio de formulación (% en peso)

	Ej. Comp. 6-1
Esferas de celulosa microcristalina (CELPHERE CP-203)	21,7
D-Manitol	57,1
Maicena	3,9
Celulosa microcristalina (KG-802)	15,7
Estearil fumarato de sodio	1,6
Total	100,0

5 Se midieron el tiempo de desintegración 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 13-3, el comprimido normal tuvo una baja dureza absoluta y un tiempo de desintegración oral corto en comparación con el comprimido recubierto por presión.

10 Así, en relación a los comprimidos de desintegración oral que comprenden una gran cantidad de partículas no moldeables, se concluyó que un comprimido recubierto por presión cuyas partículas están contenidas internamente tiene propiedades físicas preferidas en comparación con un comprimido normal cuyas partículas están distribuidas homogéneamente.

Tabla 13-3. Propiedades físicas del comprimido

	Ej. Comp. 6-1 (comprimido normal)	Ej. 1-1 (comprimido recubierto por presión)
Tiempo de desintegración oral (seg)	26	14
Dureza Absoluto (N/mm ²)	1,9	2,1
HDBI	0,07	0,15

Aplicación industrial

15 La presente invención puede proporcionar un comprimido de desintegración oral recubierto por presión en el que su núcleo interno tiene una mala moldeabilidad y tiene un equilibrio preferido entre la dureza y desintegración.

Reivindicaciones

1. Un comprimido de desintegración oral recubierto por presión, con una capa externa que rodea un núcleo interno que tiene un material en polvo/granular, en el que
 5 el núcleo interno tiene un espesor de 30 a 80% basado en el espesor total del comprimido; y la capa externa comprende (a) celulosa microcristalina, (b) un azúcar o alcohol derivado de carbohidrato, (c) uno o más ingredientes particulares seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, almidones, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa, y (d) uno o más ingredientes de formulación adicionales donde
 10 la celulosa microcristalina (a) está contenida en una cantidad de 20 a 70% en peso, por 100% del peso total de la capa externa, el azúcar o alcohol derivado de carbohidrato (b) está contenido en una cantidad de 20 a 75% en peso, por 100% del peso total de la capa externa, uno o más ingredientes de formulación adicionales (d) en total está(n) contenido(s) en una cantidad de 0,01 a
 15 25% en peso por 100% del peso total de la capa externa, y la capa externa tiene una porosidad de 1 a 20%;

$$\text{dicha Porosidad del comprimido (\%)} = (1 - Wt / (\rho \times 3,4 \times D^2 \times T)) \times 100$$

donde

- 16 ρ es la densidad real de la capa externa (mg/mm³),
 20 D: es el radio de la capa externa (mm),
 T es el espesor de la capa externa (mm),
 Wt es el peso de la capa externa (mg).
2. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de la reivindicación 1, en el que el núcleo interno comprende una partícula funcional de tipo microcápsula.
- 25 3. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de la reivindicación 1, en el que el núcleo interno comprende un polvo con mala moldeabilidad, un material granulado con mala moldeabilidad o un material en polvo/granulado con mala moldeabilidad diferente de una partícula funcional de tipo microcápsula.
4. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el núcleo interno tiene una porosidad de 10 a 90%.
- 30 5. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) en almidones; y los almidones están contenidos en una cantidad de 3 a 40% en peso por 100% del peso de la capa externa.
- 35 6. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) en almidones; y los almidones están contenidos en una cantidad de 20 a 40% en peso, por 100% del peso total de la capa externa.
- 40 7. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) maicena.
- 45 8. El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el(los) ingrediente(s) particular(es) (c) comprende(n) uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carmelosa; y el(los) ingrediente(s) particular(es) en total está(n) contenido(s) en una cantidad de 3 a 20% en peso, por 100 % del peso total de la capa externa.

- 9.** El comprimido de desintegración oral recubierto por presión, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el azúcar o alcohol derivado de carbohidrato (b) comprende manitol.
- 5 **10.** El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el núcleo interno tiene un espesor en el intervalo de 30 a 70% del espesor del comprimido completo.
- 11.** El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la porosidad del núcleo interno es mayor que la de la capa externa.
- 10 **12.** El comprimido de desintegración oral recubierto por presión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el núcleo interno comprende un ingrediente activo.