



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 625**

51 Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99919614 .0**
86 Fecha de presentación : **17.05.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1121103**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2001**

54 Título: **Comprimidos desintegrables en la boca que comprenden un bencimidazol.**

30 Prioridad: **18.05.1998 JP 10-135472**
03.08.1998 JP 10-219266
05.08.1998 JP 10-222151
12.01.1999 JP 11-5144
25.01.1999 JP 11-15851

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku
Osaka, JP

72 Inventor/es: **Shimizu, Toshihiro;**
Morimoto, Shuji y
Tabata, Tetsuro

74 Agente: **Elzaburu Marquez, Alberto De**

ES 2 274 625 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).

ES 2 274 625 T3

DESCRIPCIÓN

Comprimidos desintegrables en la boca que comprenden un bencimidazol.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un comprimido desintegrable oralmente que tiene una característica de desintegración rápida en la cavidad oral incluso sin agua.

10 **Técnica antecedente**

Habitualmente preparaciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, se preparan para hacer que se absorban ingredientes farmacéuticamente activos en un órgano digestivo por desintegración o disolución a través de administración oral, sin desintegración ni disolución rápida en la cavidad oral.

15 El documento JP-A-6-502194 (USP 5.464.632) describe un comprimido en multipartículas desintegrable, cuya mezcla excipiente es adecuada para impartir una velocidad de desintegración tal que el comprimido se desintegra en la boca en menos de sesenta segundos, caracterizado por el hecho de que la sustancia activa está presente en un forma de microcristales revestidos o microgránulos revestidos o no revestidos. Sin embargo, no hay descripción de una sustancia
20 fisiológicamente activa lábil a los ácidos con una sal inorgánica básica como la sustancia activa, porcentaje en peso de sustancia activa en la mezcla excipiente, ni tamaño del microgránulo revestido.

Por otra parte, el documento JP-A-5-92918 describe un polvo que consiste en un núcleo de partícula fina revestido con un compuesto de alto peso molecular soluble en agua y al menos una sustancia fisiológicamente activa, y que tiene un tamaño de gránulo de prácticamente hasta 500 μm . Sin embargo, no hay descripción de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos con una sal inorgánica básica como la sustancia fisiológicamente activa, porcentaje en peso de la sustancia activa en el gránulo revestido ni tamaño del gránulo revestido.

Los documentos JP-A-63-301816 y USP 5.026.560 describen gránulos esféricos que tienen núcleo revestido pulverizando polvo que contiene un fármaco e hidroxipropil celulosa de baja sustitución. Sin embargo, no hay descripción de comprimido desintegrable oralmente.

El documento EP-A-0452862 describe un gránulo esférico obtenido revistiendo un núcleo de semilla esférico farmacológicamente inactivo que tiene al menos 50% en peso de celulosa microcristalina y un tamaño medio de partícula de 100 a 1000 μm , con un polvo que comprende un ingrediente activo, usando una solución ligante acuosa y pulverizando sobre la misma una solución o suspensión acuosa de un agente de revestimiento. Sin embargo, la mayoría de los tamaños de partícula de los gránulos así obtenidos son 500 μm o más.

Los documentos JP-A-1-268627, JP-A-1-268628 y JP-A-8-27033 describen composiciones farmacéuticas que usan eritritol, respectivamente. Sin embargo, no hay descripción de composición farmacéutica sólida caracterizada por desintegración rápida en la cavidad oral.

El documento GB-A-2147501 describe un comprimido desintegrable oralmente que comprende acetaminofeno en un revestimiento que comprende un ftalato de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

El documento JP-A-9-48726 describe una formulación bucal que consiste en un fármaco y una sustancia humectante en una manera moldeable al humedecerse, y que retiene la forma después del moldeo y el secado. Como tal sustancia se ejemplifican azúcares, alcoholes azúcares y polímeros solubles en agua.

El documento JP-A-5-271054 describe la producción de comprimidos que se disuelven rápidamente que comprenden un ingrediente activo y azúcares.

El documento JP-A-9-71523 describe un comprimido con rápida desintegración en la cavidad oral que comprende medicina, celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y lubricante.

55 Sin embargo, estas referencias de la técnica anterior no describen en sitio alguno una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos con una sal inorgánica básica como sustancia activa, porcentaje en peso de sustancia activa en el comprimido ni el tamaño del gránulo fino revestido.

El documento EP-A-0761212 describe una composición efervescente que comprende un polvo núcleo-corteza que consiste en un núcleo granular fino revestido por pulverización con una mezcla líquida que contiene un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa y al menos una sustancia fisiológicamente activa especialmente un fármaco sensible a los ácidos y una película de revestimiento entérico, un agente efervescente que proporciona la liberación controlada de la sustancia fisiológicamente activa. Esto es útil para preparar una solución o suspensión uniforme que tiene una sensación o ingestión refrescante.

El documento WO-A-97 25066 describe una forma de dosificación oral que comprende un inhibidor de bomba de protones susceptible a los ácidos y uno o más agentes antiácido o un alginato en una formulación fija, en la que

ES 2 274 625 T3

el inhibidor de bomba de protones se protege por una capa de revestimiento entérico y una capa separadora opcional entre el inhibidor de bomba de protones y el revestimiento entérico. La formulación se destina a preparar una solución o suspensión para administración al paciente.

5 El documento WO-A-9624375 describe una forma de dosificación farmacéutica oral adicional que comprende un inhibidor de bomba de protones susceptible a los ácidos y uno o más compuestos antibacterianos en una formulación fija. La formulación se destina a ser tomada con agua.

10 El documento WO-A-9601264 describe una forma de dosificación farmacéutica en unidades múltiples comprimidas que contiene como sustancia activa un inhibidor de H^+K^+ -ATPasa lábil a los ácidos o una sal alcalina del mismo. Las formulaciones se destinan a ser tomadas con agua o dispersadas en un líquido acuoso o alimentadas a través de un tubo naso-gástrico.

15 Ninguna de estas formulaciones describe un comprimido desintegrable oralmente que tiene desintegración rápida en la boca sin necesidad de agua.

20 Para acompañar a una población que envejece y a sus cambios en el ambiente de vida, se proyecta desarrollar una preparación sólida desintegrable capaz de ser administrada sin agua, de retener la conveniencia para el uso que es característica de un comprimido, y de ser administrada a petición fácilmente, en cualquier momento y en cualquier lugar, sin agua.

25 Los gránulos convencionales tienen diámetros de partícula grandes, lo que da como resultado manejabilidad inferior cuando se dispensan y también da como resultado dificultades para añadir coherentemente una cantidad regular de gránulos cuando se combinan en comprimidos o cápsulas. Los gránulos que tienen un diámetro de partícula grande ($400\ \mu\text{m}$ o más de diámetro medio de partícula) también producen una sensación de aspereza en la boca. Por consiguiente, especialmente cuando se usan en un comprimido desintegrable oralmente, el diámetro medio de partícula de los gránulos incluidos tiene que ser aproximadamente $400\ \mu\text{m}$ o menos, preferiblemente $350\ \mu\text{m}$.

30 Por muchas razones, tales como, enmascarar un sabor amargo, o proporcionar capacidades entéricas o capacidades de liberación, es deseable preparar como gránulos (o gránulos finos) las preparaciones farmacéuticas sólidas. En particular, en caso de gránulos o gránulos finos en los que el ingrediente activo del fármaco es entérico revestido para impartir disolución entérica, hay necesidad de revestimiento entérico para prevenir la disolución por el ácido del estómago (es decir, hacer la preparación resistente a los ácidos). Es necesario revestir la superficie completa de la partícula -antes del revestimiento entérico- (incluyendo el caso de cristal de sustancia fisiológicamente activa solo, y el caso del gránulo producido por granulación), con el revestimiento entérico. A saber, se necesita al menos algo de espesor uniforme (al menos $20\ \mu\text{m}$ o más) de la capa de revestimiento. Incluso es indeseable una porción de revestimiento delgado y débil porque se disminuye la resistencia a los ácidos. Por consiguiente, antes del revestimiento entérico, es necesario que la partícula sea de forma lo más esférica con superficie lisa posible, de tamaño lo más uniforme posible, y tenga pocas cavidades.

40 Es muy difícil producir un gránulo fino entérico revestido con un diámetro medio de partícula de $400\ \mu\text{m}$ o menos, cuando el revestimiento se lleva a cabo de modo que al menos $20\ \mu\text{m}$ de espesor de capa revestimiento pueda revestir la partícula completa, y la partícula entérica revestida contiene una sal inorgánica básica para estabilización de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos, y cuando contiene ligantes para mantener la resistencia de la partícula y/o desintegrantes para mantener la capacidad de desintegración (disolución) de las partículas. Además, en el caso de que se aumente el contenido de sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos, es necesario aumentar también el contenido de los excipientes tales como la sal inorgánica básica, ligantes y desintegrantes. Además, es muy difícil producir un gránulo fino entérico revestido pequeño que contenga la sustancia fisiológicamente activa con un alto contenido.

50 Por consiguiente, se desea desarrollar un gránulo fino que esté revestido con una capa de revestimiento entérico sobre la composición que contiene la sustancia fisiológicamente activa tal como una sustancia fisiológicamente activa que contiene una sal inorgánica básica y que tiene un diámetro de partícula tal que no se sienta la aspereza ni la incomodidad oral, desarrollar un gránulo fino que contenga la sustancia fisiológicamente activa, es decir, los ingredientes activos de fármacos, y similares, en alto contenido, desarrollar un gránulo fino que mantenga disolución entérica, una capacidad de desintegración y disolución y resistencia adecuadas, y desarrollar una preparación desintegrable oralmente que contenga un gránulo fino de este tipo, que sea de un tipo de desintegración rápida, que muestre capacidad de desintegración oral y disolución superiores y que tenga resistencia (dureza) adecuada de modo que no se deteriore durante el procedimiento de producción y manejo.

60 En particular, hay necesidad de combinar una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos, con sales inorgánicas básicas y similares para estabilidad, y posteriormente revestir con capas de revestimiento tales como una capa entérica. En tales casos, es un importante problema producir un gránulo fino entérico revestido pequeño, más aún si contiene la sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos con alta concentración y con alto contenido.

65

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a:

- 5 [1] un comprimido desintegrable oralmente que comprende (i) gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula de $400\ \mu\text{m}$ o menos, gránulos finos que comprenden una composición revestida por una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición 10% en peso o más de un compuesto de benzimidazol o una sal del mismo y (ii) un aditivo que comprende un alcohol azúcar soluble en agua, en el que la capa de revestimiento entérico comprende un agente de polímero entérico acuoso y un agente de liberación retardada;
- 10 [2] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el diámetro medio de partícula de los gránulos finos es 300 a $400\ \mu\text{m}$;
- 15 [3] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que los gránulos finos comprenden adicionalmente una sal inorgánica básica;
- [4] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que la composición revestida por una capa de revestimiento entérico se reviste adicionalmente por una capa de revestimiento que comprende un alcohol azúcar soluble en agua;
- 20 [5] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el aditivo comprende (i) celulosa cristalina y/o (ii) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución;
- [6] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el diámetro de partícula de los gránulos finos es prácticamente $425\ \mu\text{m}$ o menos;
- 25 [7] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el diámetro de partícula de los gránulos finos es prácticamente $400\ \mu\text{m}$ o menos;
- [8] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el compuesto de benzimidazol es lansoprazol;
- 30 [9] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [3], en el que la sal inorgánica básica es una sal de magnesio y/o una sal de calcio;
- 35 [10] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que la composición comprende un núcleo que está revestido por un compuesto de benzimidazol y una sal inorgánica básica, comprendiendo dicho núcleo celulosa cristalina y lactosa;
- 40 [11] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [10], en el que el núcleo comprende 50% en peso o más de lactosa;
- [12] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [10], en el que el núcleo comprende 40 a 50% en peso de celulosa cristalina y 50 a 60% en peso de lactosa;
- 45 [13] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que la composición comprende 20% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos;
- [14] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que la composición comprende 20 a 50% en peso de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos;
- 50 [15] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que los gránulos finos se producen por un procedimiento de granulación en lecho fluidizado.
- [16] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el agente de polímero entérico acuoso es un copolímero de metacrilato;
- 55 [17] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el agente de liberación retardada es un copolímero de metacrilato;
- 60 [18] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el agente de liberación retardada está en una cantidad de 5 a 15% en peso con relación al 100% en peso del agente de polímero entérico acuoso;
- [19] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el alcohol azúcar soluble en agua es eritritol;
- 65 [20] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el alcohol azúcar soluble en agua es manitol;

ES 2 274 625 T3

[21] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [4], en el que el alcohol azúcar soluble en agua está en una cantidad de 5 a 97% en peso con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos;

5 [22] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que la celulosa cristalina está en una cantidad de 3 a 50% en peso con relación al 100% en peso del comprimido aparte del gránulo fino;

[23] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [5], en el que el contenido de grupo hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es 7,0 a 9,9% en peso;

10 [24] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [5], en el que el contenido de grupo hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es 5,0 a 7,0% en peso;

[25] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], que comprende además crospovidona;

15 [26] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], en el que el tiempo de desintegración es de un minuto o menos;

[27] un comprimido desintegrable oralmente del punto anterior [1], que no comprende lubricante dentro del comprimido;

En la presente memoria de patente, “revestimiento” quiere dar a entender también revestimiento parcial y adhesión o adsorción además de revestimiento de la superficie completa de un objeto (por ejemplo, núcleo) que se ha de revestir.

25 “Esférico” quiere dar a entender también formas que tienen una superficie curvada, tales como formas que tienen secciones transversales elípticas, y formas en conformaciones de plantas ovoideas y gotas además de esferas.

30 “Diámetro medio de partícula” quiere dar a entender mediana de distribución de diámetro basada en volumen (mediana de diámetro: 50% del diámetro de partícula desde la distribución acumulada), a menos que se especifique otra cosa. Se puede medir, por ejemplo, por un procedimiento de medición de la distribución de partículas por difracción de láser. Se ejemplifica concretamente un procedimiento que usa Raser Diffraction Analyser, tipo: HEROS RODOS [marca registrada; fabricado por Sympatec (Alemania)].

35 “Un comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención comprende (i) gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula de 400 μm o menos, gránulos finos que comprenden una composición revestida por una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición 10% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos y (ii) un aditivo.

40 En la presente invención, “gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula de 400 μm o menos, gránulos finos que comprenden una composición revestida por una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición 10% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos” tienen un diámetro medio de partícula de aproximadamente 400 μm o menos, con el fin de que no se sienta la aspereza en la boca. Preferiblemente, el diámetro medio de partícula de los gránulos finos es 300 a 400 μm .

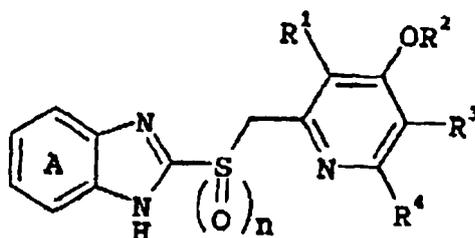
45 Aparte del diámetro medio de partícula de los anteriores “gránulos finos”, con respecto al tamaño máximo de partícula, el diámetro de partícula es prácticamente 425 μm o menos, y preferiblemente prácticamente 400 μm o menos. Preferiblemente, el diámetro de partícula es prácticamente 300 a 425 μm , más preferiblemente 300 a 400 μm .

50 “Prácticamente” según se usa en “el diámetro de partícula es prácticamente 425 μm o menos” y “el diámetro de partícula es prácticamente 400 μm o menos” quiere dar a entender que las partículas pueden incluir una pequeña cantidad de (aproximadamente 5% en peso o menos) de partículas cuyo diámetro de partícula esté fuera o por encima del intervalo anteriormente descrito, para incluir las inevitables partículas contaminantes.

55 Compuestos de benzimidazol que tienen una actividad antiúlceras de fórmula (I) a continuación, o una sal del mismo, son conocidos.

Fórmula (I):

60



ES 2 274 625 T3

en la que el anillo A puede estar sustituido; R¹, R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un alquilo o un alcoxi; R² es alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; y n es 0 ó 1.

5 En la fórmula (I) anterior, “sustituyentes” del “anillo A sustituido” incluyen, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido, alqueno C₂₋₁₆ que puede estar sustituido, alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, ciano, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₇, alcocarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, carbamoilo, carbamoil-alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, acilo C₁₋₆, carbamoilo, nitro, aciloxi C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, ariloxi C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, etc.

10 El “sustituyente” de los anteriores “alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido”, “cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido”, o “alqueno C₂₋₁₆ que puede estar sustituido”, incluye, por ejemplo, (1) halógeno, (2) nitro, (3) amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 de alquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, etc., (4) amidino, (5) guanidino, (6) carbamoilo, etc. El número de estos sustituyentes es 1 a 3.

15 El “sustituyente” del anterior “alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido” incluye, por ejemplo, (1) halógeno, (2) nitro, (3) amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 de alquilo C₁₋₄ y acilo C₁₋₄, etc., (4) amidino, (5) guanidino, etc. El número de estos sustituyentes es 1 a 3.

20 El anterior “acilo C₁₋₆” incluye, por ejemplo, alcanilo C₂₋₆ tal como formilo, acetilo, propionilo, etc.

El anterior “acilo C₁₋₄” incluye, por ejemplo, formilo y alcanilo C₂₋₄ tal como acetilo, propionilo, etc.

25 El anterior “aciloxi C₂₋₆” incluye, por ejemplo, alcanilo C₂₋₆ tal como acetiloxilo, etc.

El anterior “arilo C₆₋₁₂” incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.

El anterior “ariloxi C₆₋₁₂” incluye, por ejemplo, fenoxi, naftiloxi, etc.

30 El “alquilo” para R¹, R³ o R⁴ incluye, por ejemplo, un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. Entre otros, se prefiere un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificado. Más preferido es un alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificado.

35 El “alcoxi” para R¹, R³ o R⁴ incluye, por ejemplo, un alcoxi C₁₋₁₀ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexiloxi, etc. Entre otros, se prefiere alcoxi C₁₋₆. Más preferido es alcoxi C₁₋₃.

40 El “alquilo C₁₋₄” de “alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄” para R² incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

45 El “alcoxi C₁₋₄” del anterior “alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido por un alcoxi C₁₋₄”, incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.

El número de sustituyentes que tiene el “alquilo C₁₋₄” es preferiblemente 1 a 3.

50 Sales del compuesto de benzimidazol incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio y sales de potasio, sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio, etc.

55 Compuestos de benzimidazol de este tipo que tienen una actividad antiúlceras, o sales de los mismos incluyen, por ejemplo, un compuesto o una sal del mismo descrito en los documentos JP-A-52-62275, JP-A-54-141783, JP-A-57-53406, JP-A-58-135881, JP-A-58-192880, JP-A-59-181277, JP-A-61-50978, JP-A-62-116576, JP-A-62-277322, JP-A-62-258320, JP-A-62-258316, JP-A-64-6270, JP-A-64-79177, JP-A-5-59043, JP-A-62-111980, JP-A-5-117268, EP-A-166287, EP-A-519365, y similares.

60 La “sustancia fisiológicamente activa” de la presente invención preferiblemente es un compuesto de benzimidazol o una sal del mismo tal como lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, perprazol, leminoprazol, TU-199, etc. Se prefiere lansoprazol y omeprazol, etc. Más preferido es lansoprazol.

65 La cantidad de “sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos” en la “composición” es, por ejemplo, aproximadamente 10% en peso o más, preferiblemente aproximadamente 20% en peso o más, más preferiblemente aproximadamente 23% en peso o más, especialmente preferiblemente aproximadamente 25% en peso o más. Entre otros, se prefiere de 20 a 50% en peso.

En la “composición”, se incorpora preferiblemente una sal inorgánica básica con la sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos.

ES 2 274 625 T3

La “sal inorgánica básica” incluye, por ejemplo, una sal inorgánica básica de sodio, potasio, magnesio y/o calcio, preferiblemente una sal inorgánica básica de magnesio y/o calcio. Entre otras, se prefiere una sal inorgánica básica de magnesio.

5 La sal inorgánica básica de sodio incluye, por ejemplo, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, etc.

La sal inorgánica básica de potasio incluye, por ejemplo, carbonato potásico, hidrógeno carbonato de potásico, etc.

10 La sal inorgánica básica de magnesio incluye, por ejemplo, carbonato magnésico pesado, carbonato magnésico, óxido magnésico, hidróxido magnésico, metasilicato aluminato magnésico, silicato magnésico, aluminato magnésico, hidrotalcita sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$, hidróxido aluminico magnésico $[2,5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$, etc. Entre otros, se prefiere carbonato magnésico pesado, carbonato magnésico, óxido magnésico, hidróxido magnésico, etc.

15 La sal inorgánica básica de calcio incluye, por ejemplo, carbonato cálcico precipitado, hidróxido cálcico, etc.

Los ejemplos preferibles de “sal inorgánica básica” incluyen carbonato magnésico pesado, carbonato magnésico, óxido magnésico, hidróxido magnésico, etc.

20 La sal inorgánica básica de magnesio o calcio, etc., de este tipo tiene un pH básico (no menor que 7) cuando está en forma de solución o suspensión acuosa al 1%.

25 Dos o más de estas sales inorgánicas básicas (preferiblemente una sal inorgánica básica de magnesio, una sal inorgánica básica de calcio, etc.) se pueden usar como una mezcla a una relación dada. La cantidad de la sal inorgánica básica que se ha de usar se selecciona apropiadamente dependiendo de la clase de la sal inorgánica básica y es, por ejemplo, aproximadamente 0,3 a 200% en peso, preferiblemente aproximadamente 1 a 100% en peso, más preferiblemente aproximadamente 10 a 50% en peso, especialmente preferiblemente aproximadamente 20 a 40% en peso con relación al compuesto de benzimidazol o una sal del mismo.

30 La “composición” puede contener polímeros solubles en agua, los siguientes ligantes, lubricantes, y excipientes, etc. de uso común como materiales farmacéuticos. La cantidad de polímeros solubles en agua, ligantes, lubricantes, y excipientes, etc. de este tipo se selecciona entre las cantidades empleadas comúnmente en la fabricación de preparaciones en formas de dosificación generales.

35 El “polímero soluble en agua” incluye, por ejemplo, un polímero soluble en agua que es soluble en etanol (es decir, un polímero soluble en etanol soluble en agua) tal como un derivado de celulosa (por ejemplo hidroxipropilcelulosa, que se puede denominar de aquí en adelante como “HPC”), poli(vinilpirrolidona), etc.; un polímero soluble en agua que es insoluble en etanol (es decir, un polímero insoluble en etanol soluble en agua) tal como un derivado de celulosa (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, que se puede denominar de aquí en adelante como “HPMC”, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etc.), poliacrilato sódico, alcohol polivinílico, alginato sódico y goma guar, etc.

40 Cuando se usan polímeros solubles en agua de este tipo, la disolución de fármacos (sustancias fisiológicamente activas) se puede controlar empleándolos en combinación con el polímero soluble en etanol soluble en agua y el polímero insoluble en etanol soluble en agua o empleándolos en combinación con algunos polímeros solubles en agua que tengan diferente viscosidad.

45 En la presente invención, el “polímero soluble en agua” es preferiblemente, un derivado de celulosa tal como HPC, HPMC, y metilcelulosa, y alcohol polivinílico. Es más preferido un derivado de celulosa tal como HPC, HPMC.

50 La “HPC” contiene, por ejemplo, aproximadamente 53,4 a 77,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 60 a 70% en peso, de grupo hidroxipropoxilo. La viscosidad de una solución acuosa de HPC de 2% en peso a 20°C es habitualmente aproximadamente 1 a 150.000 mPa·s (centipoises). Como la anterior HPC, hidroxipropilcelulosa definida en la Farmacopea Japonesa. De aquí en adelante, todas las viscosidades de HPC son valores en solución acuosa del 2% en peso a 20°C.

55 La “HPMC” es un éter mixto que se conecta por un grupo metoxi y un grupo hidroxipropoxi. El contenido del grupo metoxi de HPMC es, por ejemplo, aproximadamente 19 a 30% en peso. El contenido del grupo hidroxipropoxi es, por ejemplo, aproximadamente 4 a 12% en peso. La viscosidad de la solución acuosa del 2% en peso de HPMC a 20°C es habitualmente aproximadamente 1 a 40.000 centistokes. Como HPMC de este tipo se puede emplear hidroxipropilmetilcelulosa 2208 definida por la Farmacopea Japonesa, hidroxipropilmetilcelulosa 2906 definida por la Farmacopea Japonesa, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 definida por la Farmacopea Japonesa, y similares. Se puede emplear hidroxipropilmetilcelulosa sola o en mezcla de dos o más de ellas.

60 El contenido de polímero soluble en agua tal como HPC y/o HPMC es habitualmente aproximadamente 0,1 a 50% en peso, preferiblemente aproximadamente 1 a 30% en peso, con respecto a la “composición” completa que contiene la sustancia fisiológicamente activa, con el fin de controlar la disolución de la sustancia fisiológicamente activa en la composición que contiene la sustancia fisiológicamente activa y retener un alto contenido de la sustancia fisiológicamente activa.

ES 2 274 625 T3

La anterior “capa de revestimiento entérico” que reviste la “composición que tiene 10% en peso o más de sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos” incluye, por ejemplo, un agente de polímero entérico acuoso tal como ftalato acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (denominado de aquí en adelante como HP-55), succinato acetato de hidroximetilcelulosa, copolímero de metacrilato [por ejemplo, Eudragit L30D-55, etc. (marca registrada; fabricado por Rohm GmbH (Alemania)), KollICOat MA30DP (marca registrada; fabricado por BASF (Alemania)), Polyquid PA-30 (marca registrada; fabricado por SanyoKasei (Japón)), etc.], carboximetilcelulosa, shellac, etc.; un agente de liberación retardada tal como copolímero de metacrilato [por ejemplo, Eudragit NE30D (marca registrada, Eudragit RL30D (marca registrada, Eudragit RS30D (marca registrada, etc.); un polímero soluble en agua; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, aceite de ricino, etc., y mezclas de los mismos.

El “agente de polímero entérico acuoso” es preferiblemente un copolímero de metacrilato. El “agente de liberación retardada” es preferiblemente un copolímero de metacrilato.

El “agente de liberación retardada” se usa en una cantidad de 5 a 30% en peso, preferiblemente 5 a 15% en peso, con relación al 100% en peso del “agente de polímero entérico acuoso”. Los “plastificantes” se usan en una cantidad de 5 a 30% en peso, con relación al 100% en peso del “agente de polímero entérico acuoso”.

Los “aditivos” del “comprimido desintegrable oralmente que comprende (i) gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula de 400 μm o menos, gránulos finos que comprenden una composición revestida por una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición 10% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos y (ii) un aditivo” pueden ser los empleados comúnmente como materiales farmacéuticos. La cantidad de aditivos de este tipo que se ha de usar se selecciona entre las cantidades empleadas comúnmente en la fabricación de preparaciones en formas de dosificación generales.

Los “aditivos” incluyen, por ejemplo, un alcohol azúcar soluble en agua, una celulosa cristalina, una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, así como, ligantes, ácidos, agentes espumantes, edulcorantes artificiales, aromatizantes, lubricantes, colorantes, estabilizantes, excipientes, desintegrantes, y similares.

El “alcohol azúcar soluble en agua” quiere dar a entender un alcohol azúcar soluble en agua que necesita agua en una cantidad de menos de 30 ml cuando se añade al agua 1 g de alcohol azúcar soluble en agua y se disuelve dentro de aproximadamente 30 minutos a 20°C por agitación vigorosa cada 5 minutos durante 30 segundos.

El “alcohol azúcar soluble en agua” incluye, por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacarido de almidón reducido, xilitol, paratinosa reducida, eritritol, etc. Se pueden usar dos o más de estos alcoholes azúcares solubles en agua en una mezcla en una relación dada.

El “alcohol azúcar soluble en agua” es preferiblemente manitol, xilitol y eritritol. Es más preferido manitol y eritritol. Especialmente preferido es manitol. Como eritritol, se usa uno que se produce por fermentación con levaduras usando glucosa como material de partida, y que tiene un tamaño de partícula de malla 50 como máximo. Eritritol de este tipo está disponible en el mercado, por ejemplo según se fabrica por Nikken Chemical Co., Ltd. (Japón).

El “alcohol azúcar soluble en agua” se emplea habitualmente en una cantidad de aproximadamente 5 a 97% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 a 90% en peso con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos, con el fin de obtener suficiente resistencia de la preparación y suficiente desintegración o disolución en la cavidad oral.

Por ejemplo, se emplea manitol o eritritol en una cantidad de aproximadamente 5 a 90% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 a 80% en peso, más preferiblemente aproximadamente 20 a 80% en peso, especialmente preferiblemente aproximadamente 50 a 80% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos.

La “celulosa cristalina” incluye una refinada que tiene parcialmente despolimerización de α -celulosa. La celulosa cristalina de este tipo incluye una denominada celulosa microcristalina. Ejemplos de “celulosa cristalina” incluyen CEOLUS KG801, avicel PH101, avicel PH102, avicel PH301, avicel PH302, avicel RC-591 (celulosa carmellosa sódica cristalina), etc. Entre éstas, se emplea preferiblemente COELUS KG801, que también se denomina celulosa cristalina de alta compresibilidad. Se pueden usar dos o más de estas celulosas cristalinas como una mezcla en una relación dada. Celulosa cristalina de este tipo está disponible en el mercado, por ejemplo, según se fabrica por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón).

La “celulosa cristalina” se usa, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 3 a 50% en peso, preferiblemente aproximadamente 5 a 40% en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 a 20% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos.

La “hidroxipropilcelulosa de baja sustitución” quiere dar a entender una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo hidroxipropoxilo en la hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante se puede abreviar en “el contenido de grupo HPC”) es aproximadamente 5,0 a 9,9% en peso, preferiblemente una hidroxipropilcelulosa de

ES 2 274 625 T3

baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC es aproximadamente 5,0 a 7,0% en peso, una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC es aproximadamente 7,0 a 9,9% en peso, y similares.

5 La “hidroxipropilcelulosa de baja sustitución” en la que el contenido en grupo HPC es aproximadamente 7,0 a 9,9% incluye, por ejemplo, LH-22 y LH-32 y mezclas de las mismas, que están disponibles comercialmente [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japón)]. También se pueden producir en conformidad con procedimientos conocidos por sí mismos, por ejemplo, procedimientos descritos en el documento JP-B-82 53100 o análogos de los mismos.

10 La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC es aproximadamente 5,0 a 7,0% incluye, por ejemplo, LH-23, LH-33 y mezclas de las mismas, que se describen en los siguientes Ejemplos de Referencia. Se pueden producir en conformidad con procedimientos conocidos por sí mismos, por ejemplo, procedimientos descritos en el documento JP-B-82 53100 o análogos de los mismos.

15 En primer lugar, se hace reaccionar celulosa alcalina que contiene álcali libre y óxido de propileno para obtener la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución bruta que contiene álcali libre.

20 Concretamente, por ejemplo, pasta de papel de materia prima, tal como pasta mecánica de madera y pasta de algodón, se sumerge en una solución acuosa de hidróxido sódico de una concentración de aproximadamente 10 a 50% y se prensa para obtener celulosa alcalina de la que la relación NaOH/celulosa es aproximadamente 0,1 a 1,2 (relación en peso). A continuación, se obtiene la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución bruta que contiene álcali libre haciendo reaccionar la celulosa alcalina resultante y óxido de propileno con agitación a aproximadamente 20 a 90°C durante aproximadamente 2 a 8 horas. Se usa óxido de propileno en una cantidad tal que el contenido en grupo hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución deseada pueda ser 5% en peso o más hasta menos de 7% en peso (en caso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC sea aproximadamente 5,0 a 25 7,0% en peso), 7% en peso o más hasta menos de 9,9% en peso (en caso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC sea aproximadamente 7,0 a 9,9% en peso).

30 La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución bruta que contiene álcali libre se dispersa en agua o agua caliente que contiene aproximadamente 5 a 80% del ácido necesario para neutralizar toda la alcalinidad y se disuelve en ella una parte de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución bruta que contiene álcali libre. Posteriormente se añade ácido para neutralizar la alcalinidad restante.

35 Después de la neutralización, se llevan a cabo algunos procedimientos tales como drenaje, secado y trituración en conformidad con procedimientos convencionales para obtener la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución deseada.

El diámetro de partícula de “la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo hidroxipropilo es 5,0 a 7,0% en peso” que se ha de usar en la presente invención es, por ejemplo, aproximadamente 5 a 60 μm , preferiblemente aproximadamente 10 a 40 μm , como diámetro medio de partícula.

40 En los intervalos anteriores, en caso de que se empleen hidroxipropilcelulosas poco sustituidas (L-HPC) que tengan un diámetro de partícula relativamente grande (por ejemplo, L-HPC que tenga aproximadamente 26 a 40 μm de diámetro medio de partícula), se puede producir una preparación farmacéutica superior en capacidad de desintegración. Por otra parte, en caso de que se emplee L-HPC que tenga un diámetro de partícula relativamente pequeño (por ejemplo, L-HPC que tenga aproximadamente 10 a 25 μm de diámetro medio de partícula), se puede producir una 45 preparación farmacéutica superior en resistencia de la preparación. Por consiguiente, el diámetro de partícula de L-HPC se puede seleccionar adecuadamente según las características de la preparación farmacéutica deseada.

50 La “hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC es 5,0 a 7,0% en peso” o la “hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido en grupo HPC es 7,0 a 9,9%” se emplean habitualmente en una cantidad de aproximadamente 3 a 50% en peso, preferiblemente aproximadamente 5 a 40% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos, con el fin de obtener suficiente capacidad de desintegración oral y suficiente resistencia de la preparación.

55 Los “ligantes” incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón α (almidón pregelatinizado), polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pullulan, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, etc. El uso de celulosa cristalina como ligante proporciona una preparación sólida que exhibe más excelente resistencia de una preparación mientras retiene excelente desintegración y disolución en la cavidad oral.

60 Los “ácidos” incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (por ejemplo ácido cítrico anhidro), ácido tartárico, ácido málico, etc.

Los “agentes espumantes” incluyen, por ejemplo, hidrógenocarbonato sódico, etc.

65 Los “edulcorantes artificiales” incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicidintricinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina, etc.

Los “aromatizantes” incluyen aromatizantes sintéticos o aromatizantes naturales, tales como limón, lima, naranja, mentol, fresa, etc.

ES 2 274 625 T3

Los “lubricantes” incluyen, por ejemplo, estearato magnésico, éster de ácido graso y sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, etc.

Los colorantes incluyen, por ejemplo, diversos colorantes alimentarios tales como Amarillo alimentario N°5, Rojo Alimentario N° 2, Azul Alimentario N°2, etc., lagos alimentarios, óxido de hierro rojo, etc.

Los “estabilizantes” incluyen, por ejemplo, la anteriormente mencionada “sal inorgánica básica”.

Los “excipientes” incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, óxido de titanio, etc.

Los “desintegrantes” incluyen aquellos que se usan convencionalmente en el campo farmacéutico, tales como (1) crospovidona, (2) superdesintegrantes tales como croscarmellosa de sodio [FMC-Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], carmellosa de calcio [Gotoku Chemical (Yakuhin), (Japón)], (3) carboximetilalmidón de sodio [por ejemplo, Matsutani Chemical Co., Ltd. (Japón)], (4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución [por ejemplo, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japón)], (5) almidón de maíz, etc. Entre otros, se prefiere, por ejemplo, crospovidona.

La “crospovidona” incluye polivinilpirrolidona (PVPP), homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, etc., tal como Kollidon CL [fabricado por BASF (Alemania)], Polyplasdone XL [fabricado por ISP Ltd. (Japón)], Polyplasdone XL-10 [fabricado por ISP Ltd. (Japón)], Polyplasdone INF-10 [fabricado por ISP Ltd. (Japón)], etc. Habitualmente se usa una crospovidona que tiene un peso molecular de al menos 1.000.000.

Se pueden usar dos o más de estos desintegrantes como una mezcla en una relación dada. Por ejemplo, se emplea preferiblemente (i) crospovidona sola, o (ii) crospovidona y otro u otros desintegrantes.

Los “desintegrantes” se usan, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 1 a 15% en peso, preferiblemente aproximadamente 1 a 10% en peso, más preferiblemente aproximadamente 3 a 7% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos.

En la presente invención, los “gránulos finos” pueden contener, por ejemplo óxido de titanio como agente enmascarante.

El diámetro del “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención es aproximadamente 5 a 20 mm, preferiblemente aproximadamente 7 a 15 mm, más preferiblemente aproximadamente 8 a 13 mm.

El “comprimido desintegrable oralmente” puede no comprender lubricante dentro del comprimido.

El “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención exhibe capacidad de desintegración o solubilidad rápidas en la cavidad oral y también una apropiada resistencia de preparación.

El tiempo de desintegración oral del “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención (el tiempo para que adultos sanos masculinos o femeninos terminen la desintegración por la saliva bucal) es un minuto o menos, habitualmente aproximadamente 50 segundos o menos, preferiblemente aproximadamente 40 segundos o menos, más preferiblemente aproximadamente 30 segundos o menos.

La resistencia del “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención (medición con un aparato de ensayo de dureza de comprimidos) es habitualmente aproximadamente 1 a 20 kg, preferiblemente aproximadamente 2 a 15 kg, más preferiblemente 3 a 8 kg.

En los gránulos finos anteriormente mencionados, “gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula de 400 μm o menos, que comprenden una composición revestida por una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición (i) 25% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos y (ii) una sal inorgánica básica” son nuevos.

Los “gránulos finos” tienen un diámetro medio de partícula de 400 μm o menos, preferiblemente 350 μm o menos. Preferiblemente el diámetro medio de partícula de los gránulos finos es 300 a 400 μm . Aparte del diámetro medio de partícula de los “gránulos finos”, con respecto al tamaño máximo de partícula, el diámetro de partícula es prácticamente 425 μm o menos, y preferiblemente prácticamente 400 μm o menos. Preferiblemente, el diámetro de partícula es prácticamente 300 a 400 μm o menos.

Con respecto al gránulo fino de la presente invención, la disolución de la sustancia fisiológicamente activa se puede controlar formulando el revestimiento (capa de revestimiento) para que tenga diferente viscosidad o contenido de polímero soluble en agua (por ejemplo HPC, HPMC y similares) o formulando el revestimiento para que tenga una relación controlada del polímero soluble en etanol soluble en agua (por ejemplo HPC) y el polímero insoluble en etanol soluble en agua (por ejemplo HPMC). La disolución de la sustancia fisiológicamente activa no está muy influenciada por la fluidez, que se puede controlar adecuadamente.

ES 2 274 625 T3

Como preparación farmacéutica que comprende los “gránulos finos” de la presente invención, se puede emplear, por ejemplo, una preparación sólida tal como comprimido, gránulo, gránulo fino, cápsula, efervescente, etc.; una preparación líquida tal como preparación en suspensión, etc. Entre otros, se prefiere un comprimido, más preferido es un comprimido desintegrable oralmente.

5 Cuando el “gránulo fino” de la presente invención se usa para un comprimido excepto para un comprimido desintegrable oralmente, el diámetro del comprimido es aproximadamente 5 a 10 mm, preferiblemente aproximadamente 5 a 8 mm. Cuando el gránulo fino de la presente invención se usa para una cápsula, el tamaño de la cápsula es preferiblemente una cápsula #2 o menor.

10 El “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención y la “preparación farmacéutica que comprende los gránulos finos de la presente invención” pueden contener un componente espumante para impartir una sensación refrescante en la administración. Además, cuando el componente espumante comprende un material efervescente, la disolución se puede controlar con precisión en comparación con el caso de los gránulos finos solos. Como componente espumante, se pueden emplear diversos compuestos, en tanto no se interfiera con la seguridad. Ejemplos de componente espumante incluyen carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), hidrógenocarbonato de metal alcalino (por ejemplo hidrógenocarbonato sódico, hidrógenocarbonato potásico, etc.) y carbonato amónico y similares. El componente espumante se puede emplear solo o en mezcla de dos o más de ellos. El componente espumante preferible incluye carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato amónico y similares. La relación de componente espumante se puede seleccionar dentro del intervalo en el que es posible impartir la espuma, por ejemplo, aproximadamente 10 a 2500% en peso, preferiblemente aproximadamente 50 a 2000% en peso (por ejemplo aproximadamente 75 a 1500%), más preferiblemente aproximadamente 100 a 1000% en peso, con relación al 100% en peso del gránulo fino.

25 Al emplear el material efervescente y teniendo el gránulo fino un diámetro de partícula pequeño, es conveniente preparar rápidamente una solución o suspensión acuosa homogénea y mantener el estado disperso. No obstante, en caso de que el diámetro de partícula sea demasiado pequeño, tiende a ocurrir el problema de que el gránulo fino se adhiere a la pared de la máquina por electricidad estática durante el procedimiento de producción.

30 El volumen específico del gránulo fino anterior es aproximadamente 3 ml/g o menos, preferiblemente aproximadamente 2 ml/g o menos. Con el fin de mantener el estado homogéneo del gránulo fino en la suspensión obtenida añadiendo la composición de agente espumante, el volumen específico se puede seleccionar adecuadamente en el intervalo anterior según el peso específico (volumen específico) del medio de dispersión.

35 La “composición” en la presente invención se puede producir por un procedimiento de granulación conocido.

40 El “procedimiento de granulación” incluye, por ejemplo, procedimiento de granulación por rodadura (por ejemplo granulación centrífuga por rodadura, etc.), granulación en lecho fluidizado (por ejemplo, granulación por rodadura en lecho fluidizado, granulación fluidizada, etc.), granulación por agitación y similares. Entre otros, se prefiere el procedimiento de granulación en lecho fluidizado, más preferido es el procedimiento de granulación por rodadura en lecho fluidizado.

45 Ejemplo concreto de “procedimiento de granulación por rodadura” incluye un procedimiento que usa el “aparato CF” fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japón) y similares. Ejemplos concretos del “procedimiento de granulación por rodadura en lecho fluidizado” incluye los procedimientos que usan “SPIR-A-FLOW”, “multi plex” fabricado por Powrex Corp. (EE.UU.), “New Marumerizer” fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd. (Japón) y similares. El procedimiento para pulverizar la mezcla se puede seleccionar adecuadamente en conformidad con la clase de granulador, y puede ser, por ejemplo, uno cualquiera de un procedimiento de pulverización desde la parte superior, procedimiento de pulverización desde la parte inferior, un procedimiento de pulverización tangencial, y similares. Entre otros, se prefiere el procedimiento de pulverización tangencial.

50 La “composición” en la presente invención se puede producir en conformidad, por ejemplo, con un procedimiento que comprende revestir un núcleo que comprende celulosa cristalina y lactosa con una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos.

55 Por ejemplo, se emplea un procedimiento que se describe en el documento JP-A-5-92918 (procedimiento de revestimiento), que comprende revestir un núcleo que comprende celulosa cristalina y lactosa con una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos, si es necesario junto con una sal inorgánica básica, ligantes, lubricantes, excipientes, un polímero soluble en agua, etc. (de aquí en adelante se puede abreviar como “capa de revestimiento”). Por ejemplo, se emplea un procedimiento que comprende revestir con una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos y una sal inorgánica básica y luego adicionalmente con ligantes, lubricantes, excipientes, un polímero soluble en agua, etc.

60 El diámetro medio de partícula de los “núcleos” es aproximadamente 250 μm o menos, preferiblemente aproximadamente 50 a 250 μm , más preferiblemente aproximadamente 100 a 250 μm , especialmente preferiblemente aproximadamente 100 a 200 μm . Los “núcleos” que tienen el anterior diámetro medio de partícula incluyen partículas que pasan todas a través del tamiz #50 (300 μm), partículas en las que aproximadamente 5% peso/peso o menos del total quedan en el tamiz #60 (250 μm), y partículas en las que aproximadamente 10% peso/peso o menos del total quedan

ES 2 274 625 T3

en el tamiz #282 (53 μm). El volumen específico del “núcleo” es aproximadamente 5 ml/g o menos, preferiblemente aproximadamente 3 ml/g o menos.

Ejemplos de “núcleo” incluyen

5 (1) un producto esférico granulado que comprende celulosa cristalina y lactosa, (2) un producto esférico granulado que es aproximadamente 150 a 250 μm y que comprende celulosa cristalina (avicel SP, fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)), (3) un producto granulado por agitación que es aproximadamente 50 a 250 μm y que comprende lactosa (9 partes) y almidón α (1 parte), (4) una micropartícula que es aproximadamente 250 μm o menos clasificada
10 como un gránulo esférico que comprende celulosa cristalina que se describe en el documento JP-A-61-213201, (5) un producto procesado tal como cera conformado a una esfera por granulación de pulverización o de fusión, (6) un producto procesado tal como perlititas de gelatina que comprenden componente de aceite, (7) silicato cálcico, (8) almidón, (9) una partícula porosa tal como quitina, celulosa, quitosano, etc., y (10) un producto esponjante tal como azúcar granulado, lactosa cristalina o cloruro sódico y preparaciones procesadas de los mismos. Adicionalmente, estos
15 núcleos se pueden producir en conformidad con un procedimiento de trituración o procedimiento de granulación conocido por sí mismo, y clasificar para preparar las partículas que tengan el diámetro de partícula deseado.

El anterior “producto esférico granulado que comprende celulosa cristalina y lactosa” incluye, por ejemplo, (i)
20 un producto esférico granulado que es de 100 a 200 μm y que comprende celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) [por ejemplo Nonpareil 105 (70-140) (diámetro de partícula de 100 a 200 μm), fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japón)], (ii) un producto esférico granulado que es de aproximadamente 150 a 250 μm y que comprende celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) [por ejemplo Nonpareil NP-7:3, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japón)], (iii) un producto esférico granulado que es de 100 a 200 μm y que comprende celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) [por ejemplo Nonpareil 105T (70-140) (diámetro de partícula de 100 a 200 μm), fabricado
25 por Freund Industrial Co., Ltd. (Japón)], (iv) un producto esférico granulado que es de aproximadamente 150 a 250 μm y que comprende celulosa cristalina (5 partes) y lactosa (5 partes) [por ejemplo Nonpareil NP-5:5, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japón)], y similares.

30 Con el fin de producir una preparación farmacéutica que es superior en disolución al tiempo que conserva resistencia adecuada, el “núcleo” incluye, por ejemplo, preferiblemente el producto esférico granulado que comprende celulosa cristalina y lactosa, más preferiblemente el material esférico granulado que comprende celulosa cristalina y lactosa y que contiene 50% en peso o más de lactosa. Entre otros, se prefiere un núcleo que comprende 40 a 50% en peso de celulosa cristalina y 50 a 60% en peso de lactosa.

35 Como el “núcleo” empleado en la presente invención, en particular, se puede emplear el producto esférico granulado que comprende celulosa cristalina y lactosa, más preferiblemente el producto esférico granulado con un diámetro de aproximadamente 100 a 200 μm y que comprende celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes).

40 El “núcleo” puede contener la sustancia fisiológicamente activa tal como el ingrediente farmacéutico anteriormente descrito. También, el “núcleo” puede no contener la sustancia fisiológicamente activa porque la liberación de la sustancia fisiológicamente activa puede ser controlada por una capa de revestimiento que contiene la sustancia fisiológicamente activa.

45 El “núcleo” es preferiblemente una esfera lo más uniforme posible, para reducir la irregularidad del revestimiento, además de ser un núcleo en polvo.

50 La relación de la “capa de revestimiento” al “núcleo” se puede seleccionar dentro del intervalo en que es posible controlar la disolución de la sustancia fisiológicamente activa y el tamaño de partícula de la composición, por ejemplo, habitualmente aproximadamente 50 a 400% en peso con relación al 100% en peso del núcleo.

55 La capa de revestimiento se puede construir de capas plurales. Al menos una capa de las capas plurales tiene que contener la sustancia fisiológicamente activa. Se puede seleccionar adecuadamente la combinación de diversas capas tales como una capa de revestimiento que no contiene el ingrediente activo, una capa de revestimiento base, y una capa de revestimiento entérico que constituyen la capa de revestimiento.

En el caso de que el “núcleo” se revista, por ejemplo, la sustancia fisiológicamente activa y el polímero soluble en agua anteriores se pueden emplear en mezcla de los mismos. La mezcla puede ser una solución o una dispersión, y se puede preparar usando un disolvente orgánico tal como agua o etanol o una mezcla de los mismos.

60 La concentración del polímero soluble en agua en la mezcla varía según la relación de la sustancia fisiológicamente activa y los excipientes, y es habitualmente aproximadamente 0,1 a 50% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,5 a 10% en peso, con el fin de conservar la resistencia ligante de la sustancia fisiológicamente activa al núcleo y mantener la viscosidad de la mezcla de modo que no se reduzca la manejabilidad.

65 Cuando la capa de revestimiento comprende capas plurales, la concentración de la sustancia fisiológicamente activa en cada capa se puede cambiar sucesivamente o gradualmente seleccionando la relación de contenido o la viscosidad del polímero soluble en agua o por sucesivo revestimiento con mezclas que varían en la relación de la sustancia fisiológicamente activa y los otros excipientes. En el caso anterior, se puede revestir con una mezcla en la

ES 2 274 625 T3

que la relación de contenido de polímero soluble en agua está fuera del intervalo de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, en tanto en cuanto la capa de revestimiento en su integridad contenga aproximadamente 0,1 a 50% en peso del polímero soluble en agua. Además, al formar el revestimiento inactivo según procedimientos conocidos, la capa de revestimiento puede comprender algunas capas tales que la capa inactiva puede bloquear capas que contienen la sustancia fisiológicamente activa.

También, en el caso de dos o más sustancias fisiológicamente activas no adecuadas en la compatibilidad, el núcleo puede revestir empleando cada mezcla junta o separadamente.

El material revestido anterior se seca, y se pasa a través de tamices para obtener una "composición" que tenga tamaño uniforme. Puesto que la forma del polvo está habitualmente en conformidad con el núcleo, se puede obtener un gránulo fino en la forma de una esfera rudimentaria. Como tamiz se puede emplear, por ejemplo un tamiz circular #50 (300 μm). La composición se obtiene seleccionando los que pasan a través del tamiz circular #50.

El "gránulo fino" en la presente invención se puede producir en conformidad con la misma manera que en el procedimiento de granulación anterior, por ejemplo un procedimiento que comprende revestir la composición con una capa de revestimiento entérico, con el fin de proteger la sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos o para impartir disolución entérica. Si es necesario, la composición revestida con una capa de revestimiento entérico se puede revestir posteriormente por un alcohol azúcar soluble en agua, preferiblemente manitol. En tal caso, se mejora la resistencia del comprimido desintegrable oralmente que comprende gránulos finos.

La "capa de revestimiento entérico" es preferiblemente una capa que tiene aproximadamente 20 a 70 μm , preferiblemente aproximadamente 30 a 50 μm de espesor y que reviste la superficie completa de la composición que contiene la sustancia fisiológicamente activa. Por consiguiente a menor diámetro de partícula de la composición, corresponde mayor % en peso de la capa de revestimiento entérico en el gránulo fino completo. En el gránulo fino de la presente invención, la "capa de revestimiento entérico" es aproximadamente 30 a 70% en peso, preferiblemente aproximadamente 50 a 70% en peso, del gránulo fino al completo.

La "capa de revestimiento entérico" puede estar construida por capas plurales (por ejemplo 2 ó 3). Por ejemplo, se emplea un procedimiento que comprende revestir una composición con una capa de revestimiento entérico que tiene polietilenglicol, y luego con una capa de revestimiento entérico que tiene citrato de trietilo, seguida de ser revestida con una capa de revestimiento entérico que tiene polietilenglicol.

El "comprimido desintegrable oralmente" de la presente invención se puede producir en conformidad con un procedimiento convencional en el campo farmacéutico. Procedimientos de este tipo incluyen, por ejemplo, un procedimiento que comprende mezclar los "gránulos finos" y los "aditivos", y moldear, si es necesario, seguido de secado. Se menciona concretamente un procedimiento que comprende mezclar los gránulos finos y los aditivos, si es necesario con agua, y moldear, si es necesario seguido de secado.

El "procedimiento de mezcla" se puede llevar a cabo por cualquiera de las técnicas convencionales de mezcla tales como adición, amasado, granulación, etc. El anterior "procedimiento de mezcla" se lleva a cabo, por ejemplo, usando un aparato tal como un Vertical Granulator GV10 [fabricado por Powrex Corp. (Japón)], Universal Kneader [fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd. (Japón)], granulador de lecho fluidizado LAB-1 y FD-3S [fabricado por Powrex Corp. (Japón)], mezclador en forma de V, mezclador por volteo, y similares.

Ejemplo preferido del procedimiento para el "comprimido desintegrable oralmente" de la presente invención es un procedimiento que comprende:

(i) revestir un núcleo que comprende celulosa cristalina y lactosa con una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos y una sal inorgánica básica, seguido por ser revestido con una capa de revestimiento que comprende un polímero soluble en agua para obtener una composición,

(ii) revestir la composición resultante con una capa de revestimiento entérico que tiene polietilenglicol, y luego con una capa de revestimiento entérico que tiene citrato de trietilo, y luego con una capa de revestimiento entérico que tiene polietilenglicol, seguido por ser revestido por manitol para obtener gránulo fino, y

(iii) mezclar el gránulo fino resultante con un aditivo, seguido por moldeo.

Cuando la preparación farmacéutica de la presente invención, especialmente un comprimido desintegrable oralmente, es una que no comprende lubricante dentro de la preparación o comprimido, la preparación de este tipo se puede producir preferiblemente en conformidad con los procedimientos que se describen en JP-A-56-14098, Patente Japonesa N° 2681601, etc. La preparación de este tipo, especialmente un comprimido desintegrable oralmente, tiene suficiente resistencia. Los lubricantes anteriores incluyen, por ejemplo, estearato magnésico, éster de ácido graso y sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, etc.

Las preparaciones farmacéuticas tales como preparación sólida (por ejemplo comprimidos, gránulos, gránulos finos, cápsulas, efervescentes, etc.) y preparación líquida tal como preparación en suspensión, que comprende "gránulos finos" de la presente invención se pueden producir de conformidad con un procedimiento convencional.

ES 2 274 625 T3

La preparación farmacéutica sólida que contiene “gránulos finos” de la presente invención y el “comprimido desintegrable oralmente” de la invención también se pueden producir por el procedimiento húmedo de formación de comprimidos. Como el procedimiento anterior, se emplean preferiblemente los procedimientos que se describen en el documento JP-A-5-271054, y similares. También se pueden producir por secado después de humidificación. Como el procedimiento anterior, se emplean preferiblemente los procedimientos que se describen en los documentos JP-A-9-48726, JP-A-8-291051, y similares. A saber, es eficaz humidificar antes de formar el comprimido o después de formar el comprimido y luego secar, con el fin de aumentar la dureza.

El “procedimiento de moldeo” se puede llevar a cabo, por ejemplo, formando el comprimido con una presión de 0,5 a 3 ton/cm², preferiblemente 1 a 2 ton/cm² usando una máquina de formación de comprimidos de punzón sencillo [Kikusui Seisakusho (Japón)] o una máquina de formación de comprimidos de tipo rotatorio [Kikusui Seisakusho (Japón)] cuando una preparación sólida es un comprimido, especialmente un comprimido desintegrable oralmente.

El “procedimiento de secado” se puede llevar a cabo por cualquiera de las técnicas usadas comúnmente en la técnica, tal como secado al vacío, secado en lecho fluidizado, etc.

Los “gránulos finos” de la invención se pueden usar para una preparación farmacéutica. La preparación farmacéutica incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como un comprimido, gránulo, gránulo fino, cápsula, efervescente, etc.; una preparación líquida tal como una preparación en suspensión, etc. Entre otras, se prefiere un comprimido. Un comprimido de este tipo tiene preferiblemente resistencia adecuada de modo que es estable durante la producción, procesados y distribuciones.

La preparación farmacéutica sólida que comprende el gránulo fino de la invención se usa para un comprimido desintegrable oralmente y se puede administrar sin agua o junto con agua.

Como procedimientos de administración, se enumeran (1) un procedimiento de administración por disolución o desintegración junto con poca agua, o sin agua y con saliva en la cavidad oral, no para ser tragado como está, o (2) un procedimiento de administración con agua, en el que se traga como está. También, el comprimido se puede administrar disuelto o desintegrado con agua.

El “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención se usa ventajosamente en (a) casos en los que es necesaria la administración sin agua, (b) casos de administración a pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos, o (c) casos de administración a personas de mucha edad o a niños cuando hay temor de bloqueo de la garganta si está en la forma habitual de comprimido.

En el caso anterior (a), el comprimido desintegrable oralmente se usa preferiblemente para agentes antipiréticos, agentes analgésicos, agentes anti-inflamatorios, fármacos anti-ansiedad, antitusivos-expectorantes, agentes anti-cinetosis, fármacos para prevención y tratamiento del mareo en los trasportes, y similares.

En el caso anterior (b) el comprimido desintegrable oralmente se usa preferiblemente para prevención y/o tratamiento de hipertensión, hiperlipemia, diabetes, asma bronquial, enfermedades cerebrovasculares, y similares.

El “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención y la preparación farmacéutica que comprende los “gránulos finos” de la presente invención se pueden administrar oralmente de modo seguro a mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, gatos, perros, bóvidos, caballos, monos, humanos, etc.

Como la dosificación del “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención y la preparación farmacéutica que comprende los “gránulos finos” de la presente invención, varían dependiendo del ingrediente farmacéuticamente activo, sujeto, clases de enfermedades, etc., la dosificación se puede seleccionar de modo que la dosificación del ingrediente farmacéuticamente activo sea una cantidad eficaz.

Por ejemplo, cuando un compuesto de benzimidazol (I) o una sal del mismo tal como lansoprazol se emplea como una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos, especialmente un ingrediente farmacéuticamente activo, el “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención y la preparación farmacéutica que comprende los “gránulos finos” de la presente invención son útiles para tratamiento y prevención de úlcera digestiva (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.), gastritis, esofagitis de reflujo, etc.; erradicación de *H. pylori*; supresión de sangrado gastrointestinal causado por úlcera digestiva, úlcera aguda de estrés y gastritis hemorrágica; supresión de sangrado gastrointestinal causado por estrés invasivo (por ejemplo estrés causado por enfermedad cerebrovascular, traumatismo craneal, fallo de muchos órganos, lesión por quemadura de intervalo amplio, que necesitan una operación a gran escala, que necesita la consiguiente gestión intensiva o cuidado intensivo); tratamiento y prevención de úlcera causada agente anti-inflamatorio no esteroideo; tratamiento y prevención de hiperacidez gástrica y úlcera causada por estrés post-operatorio; administración antes de anestesia, etc. La dosificación de la preparación para un adulto (peso corporal: 60 kg) es aproximadamente 0,5 a 1500 mg/día, preferiblemente aproximadamente 5 a 150 mg/día, como compuesto de benzimidazol (I) o una sal del mismo tal como lansoprazol.

El “comprimido desintegrable oralmente” de la presente invención y la preparación farmacéutica que comprende los “gránulos finos” de la presente invención se pueden administrar una vez al día, o dos o tres veces al día separadamente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia son ilustrativos adicionalmente pero de ninguna manera limitativos de la presente invención.

A menos que se indique específicamente otra cosa, los siguientes “%” quieren dar a entender % en peso.

Además, el contenido en grupo hidroxipropoxilo se mide en conformidad con los procedimientos descritos en la Farmacopea Japonesa (13ª edición).

Las propiedades físicas de los comprimidos y los gránulos preparados en los Ejemplos se determinaron por los siguientes procedimientos de ensayo.

(1) Ensayo de dureza

La determinación se llevó a cabo con un aparato de ensayo de dureza de comprimidos [fabricado por Tayama Sangyo, Co. Ltd. (Japón)]. El ensayo se realizó en 10 repeticiones y se mostraron los valores medios.

(2) Tiempo de desintegración oral

Se determinó el tiempo para la desintegración completa sólo por saliva en la cavidad oral.

(3) Relación de permanencia

Según el 2º método del ensayo de disolución definido en la Farmacopea Japonesa, el ensayo de disolución se realizó usando 500 ml de HCl 0,1 N (75 rpm) durante 1 hora. Luego, el gránulo fino entérico se recogió por medio del tamiz. El contenido de fármaco en el gránulo fino recogido se midió por el procedimiento de HPLC. La relación de permanencia se calculó según la siguiente expresión con el contenido de fármaco en el comprimido que se mide separadamente por el procedimiento de HPLC.

Relación de permanencia = $\frac{\text{Contenido de fármaco en el gránulo fino recogido después del ensayo de disolución usando HCl 0,1 N durante 1 hora}}{\text{Contenido de fármaco en el comprimido}}$

(4) Resistencia a los ácidos: Disolución usando HCl 0,1 N

Según el 2º método del ensayo de disolución definido en la Farmacopea Japonesa, el ensayo de disolución se realizó usando 500 ml de HCl 0,1 N (75 rpm) durante 1 hora. Luego, el medio de ensayo se recogió y se filtró usando un filtro de membrana de 0,45 µm. Se midió la absorbancia para calcular la disolución del fármaco en HCl 0,1 N.

(5) Diámetro medio de partícula: Mediana de distribución de diámetro basada en volumen (mediana de diámetro: 50% del diámetro de partícula desde la distribución acumulada)

La determinación se llevó a cabo con Raser Diffraction Analyser, tipo: HEROS RODOS [marca registrada; fabricado por Sympatec (Alemania)].

Ejemplos**Ejemplo 1***(1) Producción de gránulos que tienen núcleo*

Se carga un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 300 g de Nonpareil 105 (70-140)(diámetro de partícula de 100 a 200 µm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 85°C y aproximadamente a 28°C respectivamente, el Nonpareil es revestido pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 20 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de líquido a granel, y luego se lleva a cabo el secado en el granulador durante 7 minutos. Los gránulos resultantes se tamizan a través de un tamiz circular #60 (250 µm) y un tamiz circular #100 (150 µm) para proporcionar 750 g de gránulos que tienen núcleo.

Líquido a granel

Lansoprazol	300 g
Carbonato magnésico	100 g
L-HPC	50 g
HPC (Tipo SSL)	100 g
Agua	1650 g

ES 2 274 625 T3

(2) Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo

Se carga un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 680 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 70°C y aproximadamente a 36°C, respectivamente, se pulveriza un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 10 g/min para proporcionar 650 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

Líquido de subrevestimiento

HPMC (Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	32 g
Talco	8 g
Agua	760 g

(3) Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo

Se carga un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 450 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 65°C y aproximadamente a 36°C, respectivamente, se pulveriza un líquido de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 17 g/min. Los polvos revestidos se secan al vacío a 40°C durante 16 horas y se tamizan a través de un tamiz circular #42 (355 μm) y un tamiz circular #80 (177 μm) para proporcionar 950 g de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo.

Líquido de revestimiento entérico por película

Eudragit L30D-55®	1078,3 g
Eudragit NE30D®	138,5 g
Citrato de trietilo	46,0 g
Monoestearato de glicerilo	23,1 g
Talco	16,0 g
Polisorbato 80	9,0 g
Óxido de hierro amarillo	0,5 g
Agua	2038,5 g

Tamiz	relación en peso
# 18 (850 μm) retiene	0%
# 30 (500 μm) retiene	0%
# 200 (75 μm) retiene	100%
# 200 (75 μm) pasa	0%

(4) Producción de polvos granulados

Se carga un granulador de lecho fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), LAB-1] con 1321,2 g de eritritol [fabricado por Nikken Chemical Co., Ltd. (Japón)], 360,0 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 [contenidos en grupos hidroxipropoxilo de 8,8%, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japón)], 18 g de ácido cítrico anhidro, y 1,8 g de aspartamo, y se lleva a cabo la granulación mientras se pulveriza una solución que se prepara disolviendo 3,6 g de polietilenglicol (PEG-6000) en 896,4 ml de agua purificada. Los gránulos se secan para proporcionar polvos granulados. A los polvos granulados se añaden 90,0 g de crospovidona y 5,4 g de estearato magnésico que se mezclan en una bolsa para dar los polvos mezclados.

(5) Producción de comprimidos desintegrables oralmente

De aquí en adelante, los anteriores “gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo” se denominan como “povos entéricos revestidos”.

Se forman comprimidos con 200,0 g de los polvos entéricos revestidos anteriores y 300,0 g de los polvos mezclados anteriores usando Autograph (marca registrada); aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón que tiene un borde biselado, 11 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,0 ton/cm² para proporcionar comprimidos que pesaban 500 mg cada uno.

ES 2 274 625 T3

Ejemplo de referencia 1

Se obtuvo una celulosa alcalina que comprendía 24,1% de NaOH, 1,7% de Na₂CO₃, 42,9% de celulosa, 31,8% de H₂O sumergiendo una pasta mecánica de madera en solución acuosa de hidróxido sódico al 49% y prensándola luego.
5 Se cargó un reactor con 100 partes en peso de la celulosa alcalina. Luego, se llevó a cabo la sustitución con nitrógeno gaseoso. Después de la sustitución, se cargaron en el reactor 5 partes de óxido de propileno y se hicieron reaccionar con agitación a 40°C durante 1 hora, a 50°C durante 1 hora y a 70°C durante 1 hora para obtener 103 partes de producto de reacción.

10 Por otro lado, se cargó una amasadora con 2,5 partes en peso de agua caliente a 65°C y 0,13 partes en peso de ácido acético glacial (aproximadamente 40% en peso frente a equivalente para neutralización, ácido neutralizado inicial) y en la misma, se dispersó 1 parte en peso de la celulosa alcalina resultante anterior. Luego, la temperatura se situó a 30°C para disolver parte del producto de la reacción y 0,20 partes en peso de ácido acético glacial (el restante de un equivalente para neutralización, ácido neutralizado completo) para obtener un producto de fibra procesado que
15 contiene una parte de disolución y una parte de depósito.

El producto resultante se lavó con agua caliente a aproximadamente 80°C, se drenó, se secó, se trituró por medio de un molino de rodillos de alto impacto, y se clasificó por medio de un tamiz de malla 100 para obtener el polvo de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-33 (el contenido en grupo hidroxipropoxilo: 5,8% en peso, el diámetro medio de partícula: 17,8 μm).

Ejemplo de referencia 2

Se obtuvieron polvos de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-23 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5,7% en peso, diámetro medio de partícula: 30,8 μm) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

Ejemplo 2

(1) Producción de gránulos que tienen núcleo

30 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 300 g de Nonpareil 105 [(marca registrada) diámetro de partícula: 100 a 200 μm]. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 70°C y aproximadamente a 30°C respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido de pulverización de la siguiente composición preparado previamente en
35 conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #48 (300 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 2186 g de polvos (150 a 300 μm) que tienen núcleo.

40 Líquido de pulverización

Lansoprazol	927 g
Carbonato magnésico	309 g
45 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso) (diámetro medio de partícula: 17,57 μm)	154,5 g
Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	309 g
50 Agua purificada	3955 g

(2) Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 2040 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y
55 la temperatura de la carga a 75°C y aproximadamente a 40°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 13 g/min para proporcionar 2145 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

60 Líquido de subrevestimiento

Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	264 g
65 Agua purificada	5016 g

ES 2 274 625 T3

(3) Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1710 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 70°C y aproximadamente a 40°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 17 g/min y se secó durante 7 minutos, y luego se tamizó a través de un tamiz circular #42 (355 μm) y un tamiz circular #80 (177 μm) para proporcionar 2393 g de polvos entéricos revestidos (177 a 355 μm) que tienen núcleo.

Líquido de revestimiento entérico por película

Eudragit L30D-55®	5016,4 g
Eudragit NE30D®	559,0 g
Citrato de trietilo	333,7 g
Monoestearato de glicerilo	106,5 g
Polisorbato 80	34,8 g
Óxido de hierro rojo	1,8 g
Agua purificada	2547,1 g

(4) Producción de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 600 g de los gránulos entéricos revestidos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 65°C y aproximadamente a 32°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 11 g/min, y se secó durante 7 minutos para proporcionar 617 g de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo.

El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 334,1 μm .

Líquido de revestimiento por película

Manitol	33 g
Agua purificada	297 g

(5) Producción de polvos granulados con manitol

Se cargó un granulador de lecho fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), LAB-1] con 800 g de manitol [fabricado por Merck Japan Co., Ltd.] y se llevó a cabo la granulación al tiempo que se pulverizaban 315 g de agua purificada. Se secaron los gránulos para proporcionar 727,3 g de polvos granulados.

(6) Producción de polvos mezclados

A 97,3 g de los polvos granulados con manitol anteriores se añadieron 105 g de los gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol anteriores que tienen núcleo, 15 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH-33 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5,8% en peso, diámetro medio de partícula 17,8 μm), 22,5 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 7,5 g de crospondona, 1,5 g de ácido cítrico anhidro, 0,45 g de aspartamo y 0,75 g de estearato magnésico, lo que se mezcló en una bolsa para dar polvos mezclados.

(7) Producción de comprimidos desintegrables oralmente

250,0 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato para medición de la fuerza de compresión) con un punzón (15R), 11 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimidos de 1,5 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban cada uno 500 mg.

La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 5,9 kg y 30 segundos, respectivamente.

ES 2 274 625 T3

Ejemplo 3

(1) Producción de gránulos que tienen núcleo

5 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 900 g de Nonpareil 105 (marca registrada) (diámetro de partícula de 100 a 200 μm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 75°C y aproximadamente 29°C, respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5654,7 g de líquido a granel y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #60 (250 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 2424 g de gránulos que tienen núcleo.

Líquido a granel

15	Lansoprozol	1080 g
	Carbonato magnésico	360 g
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH-32	180 g
20	(contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	
	Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	360 g
	Agua purificada	4608 g

(2) Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo

25 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 2337,5 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente 41°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 18 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 6050 g de líquido de subrevestimiento, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos para proporcionar 2551 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

Líquido de subrevestimiento

35	Hidroxipropilmetilcelulosa	332,5 g
	(tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH-32	17,5 g
40	(contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	
	(diámetro medio de partícula: 17,57 μm)	
	Agua purificada	6650 g

(3) Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo

45 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 570 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 75°C y aproximadamente 40°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 18 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 2646 g de líquido de revestimiento entérico por película, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 8 minutos. Los polvos revestidos se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (355 μm) y un tamiz circular #70 (212 μm) para proporcionar 1116 g de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo.

55 El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 326,9 μm .

Líquido de revestimiento entérico por película

60	Eudragit L30D-55®	1911 g
	Eudragit NE30D®	212,9 g
	Citrato de trietilo	127,1 g
	Monoestearato de glicerilo	40,6 g
65	Polisorbato 80	13,3 g
	Óxido de hierro rojo	0,8 g
	Agua purificada	970,3 g

ES 2 274 625 T3

(4) Producción de polvos mezclados

5 A 200 g de los gránulos entéricos revestidos anteriores que tienen núcleo se añadieron 189,7 g de manitol, 30,0 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH-23 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5,8% en peso, diámetro medio de partícula 17,8 μm), 60,0 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 15,0 g de crospovidona, 2,8 g de ácido cítrico anhidro y 25 g de estearato magnésico, lo que se mezcló en una bolsa para dar los polvos mezclados.

(5) Producción de comprimidos desintegrables oralmente

10 250,0 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato para medición de la fuerza de compresión) con un punzón (15R), 11 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimidos de 1,5 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban cada uno 500 mg.

15 La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 4,2 kg y 24 segundos, respectivamente.

Ejemplo 4

20 (1) Producción de gránulos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 900 g de Nonpareil 105 (marca registrada) (diámetro de partícula de 100 a 200 μm).

25 Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 75°C y aproximadamente 32°C, respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 20 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5654,7 g de líquido a granel y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se 30 tamizaron a través de un tamiz circular #48 (300 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 2280 g de gránulos que tienen núcleo.

Líquido a granel

35	Lansoprazol	1080 g
	Carbonato magnésico	360 g
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	180 g
40	Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	360 g
	Agua purificada	4608 g

(2) Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo

45 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1020 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 85°C y aproximadamente 40°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 15 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la 50 cantidad especificada de 1980 g de líquido de subrevestimiento, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos para proporcionar 1330,5 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

Líquido de subrevestimiento

55	Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	120 g
	Óxido de titanio (TiO ₂) esterilizado (marca registrada)	240 g
60	[producido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japón)]	240 g
	Carbonato magnésico	120 g
	Agua purificada	2880 g

65 (3) Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 460 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura

ES 2 274 625 T3

del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente 41°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 13 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 2205 g de líquido de revestimiento entérico por película.

Líquido de revestimiento entérico por película

Eudragit L30D-55®	2290 g
Eudragit NE30D®	253 g
Citrato de trietilo	153 g
Monoestearato de glicerilo	20 g
Polisorbato 80	8 g
Óxido de titanio (TiO ₂)	53 g
Talco esterilizado (marca registrada) [producido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japón)]	53 g
Agua purificada	2420 g

(4) Producción de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol

Después de (3), siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 35°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 16 g/min usando un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)]. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 824 g del líquido de revestimiento por película y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (355 µm) y un tamiz circular #60 (250 µm) para proporcionar 806 g de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo.

El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 326,6 µm.

Líquido de revestimiento por película

Manitol	320 g
Agua purificada	2880 g

(5) Producción de polvos mezclados

A 120 g de los gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol anteriores que tienen núcleo se añadieron 87,75 g de manitol, 8,5 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-23 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5.8% en peso), 4,5 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-33 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5.8% en peso), 19,5 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 6,5 g de crospovidona, 1,3 g de ácido cítrico anhidro, 1,3 g de aspartamo y 0,65 g de estearato magnésico, lo que se mezcló en una bolsa para dar polvos mezclados.

(6) Producción de comprimidos desintegrables oralmente

250 g de los polvos mezclados revestidos anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón (15R), 11 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,5 ton/cm² para proporcionar comprimidos que pesaban 500 mg cada uno.

La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 3,9 kg y 20,5 segundos, respectivamente.

La relación de permanencia del comprimido obtenido después del ensayo de resistencia a los ácidos fue 97%.

Ejemplo 5

(1) Producción de gránulos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 900 g de Nonpareil 105 (marca registrada) (diámetro de partícula: 100 a 200 µm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 65°C y aproximadamente a 30°C respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. La operación de pulverización

ES 2 274 625 T3

se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5661 g del líquido a granel, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 8 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 2074 g de gránulos que tienen núcleo.

5 *Líquido a granel*

Lansoprazol	1080 g
Carbonato magnésico	360 g
10 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	180 g
Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	360 g
Agua purificada	4680 g

15 (2) *Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 2074 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 78°C y aproximadamente a 40°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 1980 g del líquido de subrevestimiento, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 9 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 2555 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

25 *Líquido de subrevestimiento*

30 Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	252 g
Óxido de titanio (TiO ₂)	108 g
Talco esterilizado (marca registrada) [producido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japón)]	108 g
35 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenido en grupo hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	180 g
Manitol	252 g
Agua purificada	3600 g

40 (3) *Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1320 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 42°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (A) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 1638 g del líquido de revestimiento entérico por película.

50 *Líquido (A) de revestimiento entérico por película*

50 Eudragit L30D-55®	1219,2 g
Eudragit NE30D®	134,4 g
Polietilenglicol 6000	40,8 g
55 Monoestearato de glicerilo	24,0 g
Polisorbato 80	7,2 g
Óxido férrico	0,24 g
Óxido férrico (amarillo)	0,24 g
60 Ácido cítrico anhidro	0,48 g
Agua purificada	1693 g

Después de esto, siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 76°C y aproximadamente a 42°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (B) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 6552 g del líquido de revestimiento entérico por película.

ES 2 274 625 T3

Líquido (B) de revestimiento entérico por película

5	Eudragit L30D-55®	4032 g
	Eudragit NE30D®	447,8 g
	Citrato de trietilo	269,3 g
	Monoestearato de glicerilo	86,4 g
	Polisorbato 80	25,9 g
10	Óxido férrico	0,86 g
	Óxido férrico (amarillo)	0,86 g
	Ácido cítrico anhidro	0,72 g
	Agua purificada	2624 g

15 Después de esto, siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 42°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (A) de revestimiento entérico por película de la anteriormente mencionada composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 809 g del líquido de revestimiento entérico por película.

20

(4) Producción de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol

Después de (3), siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 85°C y aproximadamente a 35°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min usando un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)]. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 882 g del líquido de revestimiento por película, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #35 (420 µm) y un tamiz circular #60 (250 µm) para proporcionar 1964 g de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo.

30

El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 333,7 µm.

35

Líquido de revestimiento por película

Manitol	180 g
Agua purificada	1080 g

40

(5) Producción de polvos mezclados

A 270 g de los gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol anteriores que tienen núcleo se añadieron 204,0 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-33 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5,8% en peso), 30 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anhidro, 9 g de aspartamo, 6 g de estearato magnésico y 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (marca registrada), fabricado por Nihon Filmenech Co., Ltd. (Japón)] lo que se mezcló en una bolsa para dar polvos mezclados.

45

(6) Producción de comprimidos desintegrables oralmente

50

570 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón que tenía un borde biselado, 13 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,5 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban 570 mg cada uno.

55

La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 2,6 kg y 20 segundos, respectivamente.

La resistencia a los ácidos del comprimido obtenido fue 3,5%.

60

Ejemplo 6

(1) Producción de gránulos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 750 g de Nonpareil 105 (marca registrada) (diámetro de partícula de 100 a 200 µm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 65°C y aproximadamente a 30°C respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. La operación de

65

ES 2 274 625 T3

pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 4717,5 g del líquido a granel, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 8 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 1811 g de gránulos que tienen núcleo.

5 *Líquido a granel*

Lansoprazol	900 g
Carbonato magnésico	300 g
10 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	150 g
Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	300 g
Agua purificada	3900 g

15 (2) *Producción de gránulos subvestidos por película que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1811 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 78°C y aproximadamente a 38°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subvestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5274 g del líquido de subvestimiento, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 9 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 2628 g de gránulos subvestidos por película que tienen núcleo.

25 *Líquido de subvestimiento*

30 Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	378 g
Óxido de titanio (TiO ₂)	162 g
Talco esterilizado (marca registrada) [producido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japón)]	162 g
35 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	270 g
Manitol	378 g
Agua purificada	5400 g

40 (3) *Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1560 g de los gránulos subvestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 70°C y aproximadamente a 40°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (A) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 19 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 6048 g del líquido de revestimiento entérico por película.

50 *Líquido (A) de revestimiento entérico por película*

50 Eudragit L30D-55®	4032 g
Eudragit NE30D®	447,8 g
Acetato de trietilo	269,3 g
55 Monoestearato de glicerilo	86,4 g
Polisorbato 80	25,9 g
Óxido férrico	0,86 g
Óxido férrico (amarillo)	0,86 g
60 Ácido cítrico anhidro	0,72 g
Agua purificada	2624 g

Después de esto, siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 72°C y aproximadamente a 42°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (B) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 19 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 819 g del líquido de revestimiento entérico por película.

ES 2 274 625 T3

Líquido (B) de revestimiento entérico por película

5	Eudragit L30D-55®	609,6 g
	Eudragit NE30D®	68,0 g
	Polietilenglicol 6000	20,4 g
	Monoestearato de glicerilo	12,0 g
	Polisorbato 80	3,6 g
10	Óxido férrico	0,12 g
	Óxido férrico (amarillo)	0,12 g
	Ácido cítrico anhidro	0,24 g
	Agua purificada	846,7 g

15 (4) *Producción de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo*

Después de (3), siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 65°C y aproximadamente a 38°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 19 g/min usando un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)]. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 882 g del líquido de revestimiento por película, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 17 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #35 (420 µm) y un tamiz circular #60 (250 µm) para proporcionar 2825 g de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo.

25 El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 330,5 µm.

Líquido de revestimiento por película

30	Manitol	180 g
	Agua purificada	1080 g

(5) *Producción de polvos mezclados*

35 A 270 g de los gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol anteriores que tienen núcleo se añadieron 204,0 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-33 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5.8% en peso), 30 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anhidro, 9 g de aspartamo, 6 g de estearato magnésico y 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (marca registrada), fabricado por Nihon Filmnich Co., Ltd. (Japón)], lo que se mezcló en una bolsa para dar polvos mezclados.

(6) *Producción de comprimidos desintegrables oralmente*

45 570 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón que tenía un borde biselado, 13 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,5 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban 570 mg cada uno.

50 La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 3,1 kg y 22 segundos, respectivamente.

La resistencia a los ácidos del comprimido obtenido fue 2,5%.

Ejemplo 7

55 (1) *Producción de gránulos que tienen núcleo*

60 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 750 g de Nonpareil 105 (marca registrada) (diámetro de partícula de 100 a 200 µm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 75°C y aproximadamente a 30°C respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 20 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 4717,5 g del líquido a granel, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos para proporcionar 1842 g de gránulos que tienen núcleo.

65

ES 2 274 625 T3

Líquido a granel

	Lansoprazol	900 g
5	Carbonato magnésico	300 g
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	150 g
	Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	300 g
10	Agua purificada	3900 g

(2) Producción de gránulos subvestidos por película que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1842 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 74°C y aproximadamente a 38°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subvestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 19 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5365 g del líquido de subvestimiento, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 9 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 µm) y un tamiz circular #100 (150 µm) para proporcionar 2770 g de gránulos subvestidos por película que tienen núcleo.

Líquido de subvestimiento

25	Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	378 g
	Óxido de titanio (TiO ₂)	162 g
	Talco esterilizado (marca registrada) [producido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japón)]	162 g
30	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	270 g
	Manitol	378 g
35	Agua purificada	5400 g

(3) Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1300 g de los gránulos subvestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 78°C y aproximadamente a 39°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (A) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 21 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5040 g del líquido de revestimiento entérico por película, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 16 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #35 (420 µm) y un tamiz circular #60 (250 µm) para proporcionar 2453 g de gránulos de revestimiento entérico que tienen núcleo.

Líquido (A) de revestimiento entérico por película

50	Eudragit L30D-55®	4032 g
	Eudragit NE30D®	447,8 g
	Acetato de trietilo	269,3 g
	Monoestearato de glicerilo	86,4 g
55	Polisorbato 80	25,9 g
	Óxido férrico	0,86 g
	férrico (amarillo)	0,86 g
	Ácido cítrico anhidro	0,72 g
60	Agua purificada	2624 g

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1000 g de los gránulos entéricos revestidos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 38°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (B) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 19 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 273 g del líquido de revestimiento entérico por película.

ES 2 274 625 T3

Líquido (B) de revestimiento entérico por película

5	Eudragit L30D-55®	610,4 g
	Eudragit NE30D®	68,0 g
	Polietilenglicol 6000	20,4 g
	Monoestearato de glicerilo	12,0 g
	Polisorbato 80	3,6 g
10	Óxido férrico	0,12 g
	Óxido férrico (amarillo)	0,12 g
	Ácido cítrico anhidro	0,24 g
	Agua purificada	845,12 g

15 (4) *Producción de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo*

Después de (3), siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 75°C y aproximadamente a 35°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 20 g/min usando un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)]. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 294 g del líquido de revestimiento por película, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #35 (420 µm) y un tamiz circular #60 (250 µm) para proporcionar 1061 g de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo.

25 El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 307,1 µm.

Líquido de revestimiento por película

30	Manitol	120 g
	Agua purificada	720 g

35 (5) *Producción de polvos mezclados*

A 270 g de los gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo se añadieron 207 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-33 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5.8% en peso), 30 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anhidro, 9 g de aspartamo, 6 g de estearato magnésico y 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (marca registrada), fabricado por Nihon Filmenech Co., Ltd. (Japón)], lo que se mezcló en una bolsa para dar polvos mezclados.

45 (6) *Producción de comprimidos desintegrables oralmente*

570 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón que tenía un borde biselado, 13 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,5 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban 570 mg cada uno.

La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 3,2 kg y 22 segundos, respectivamente.

Ejemplo 8

55 (1) *Producción de gránulos que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 900 g de Nonpareil 105T (marca registrada) (diámetro de partícula de 100 a 200 µm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga de 71 a 78°C y aproximadamente a 31°C respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 21 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 5550 g del líquido a granel, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 21 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 µm) y un tamiz circular #100 (150 µm) para proporcionar 1723 g de gránulos que tienen núcleo.

65

ES 2 274 625 T3

Líquido a granel

	Lansoprazol	1080 g
5	Carbonato magnésico	360 g
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	180 g
	Hidroxipropilcelulosa (Tipo SSL)	300 g
10	Agua purificada	4680 g

(2) Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 2074 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 77°C y aproximadamente a 41°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 21 g/min. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 2787 g del líquido de subrevestimiento, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 13 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (350 µm) y un tamiz circular #100 (150 µm) para proporcionar 1958 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

Líquido de subrevestimiento

25	Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	252 g
	Óxido de titanio (TiO ₂)	108 g
	Talco esterilizado (marca registrada) [producido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japón)]	108 g
30	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8,8% en peso)	180 g
	Manitol	252 g
35	Agua purificada	3600 g

(3) Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 1100 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 41°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (A) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 1365 g del líquido de revestimiento entérico por película.

Líquido (A) de revestimiento entérico por película

	Eudragit L30D-55®	1017,3 g
	Eudragit NE30D®	113,3 g
50	Acetato de trietilo	34,0 g
	Monoestearato de glicerilo	20,0 g
	Polisorbato 80	6,0 g
	Óxido férrico	0,2 g
55	Óxido férrico (amarillo)	0,2 g
	Ácido cítrico anhidro	0,4 g
	Agua purificada	1410,8 g

Después de esto, siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 76°C y aproximadamente a 41°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (B) de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 5040 g del líquido de revestimiento entérico por película.

65

ES 2 274 625 T3

Líquido (B) de revestimiento entérico por película

5	Eudragit L30D-55®	3360 g
	Eudragit NE30D®	373,2 g
	Citrato de trietilo	224,4 g
	Monoestearato de glicerilo	72,0 g
	Polisorbato 80	21,6 g
10	Óxido férrico	0,72 g
	Óxido férrico (amarillo)	0,72 g
	Ácido cítrico anhidro	0,6 g
	Agua purificada	1706,8 g

15 Después de esto, siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 42°C, respectivamente, se pulverizó un líquido (A) de la anteriormente mencionada composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 21 g/min. Se había pulverizado la cantidad especificada de 682,5 g del líquido de revestimiento entérico por película.

20 (4) Producción de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo

Después de (3), siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 80°C y aproximadamente a 36°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 22 g/min usando un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)]. La operación de pulverización se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada de 735 g del líquido de revestimiento por película, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 10 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #35 (420 µm) y un tamiz circular #60 (250 µm) para proporcionar 2319,5 g de gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol que tienen núcleo.

30 El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 392,7 µm.

Líquido de revestimiento por película

35	Manitol	100 g
	Agua purificada	600 g

40 (5) Producción de polvos mezclados

A 270 g de los gránulos entéricos revestidos y revestidos con manitol anteriores que tienen núcleo se añadieron 204,0 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-33 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 5.8% en peso), 30 g de celulosa cristalina [CEOLUS KG-801 (marca registrada), fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japón)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anhidro, 9 g de aspartamo, 6 g de estearato magnésico y 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (marca registrada), fabricado por Nihon Filmenech Co., Ltd. (Japón)], que se mezclaron en una bolsa para dar polvos mezclados.

(6) Producción de comprimidos desintegrables oralmente

50 570 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón que tenía un borde biselado, 12 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,5 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban 570 mg cada uno.

55 La dureza y el tiempo de desintegración oral de cada comprimido así obtenido fueron 3,7 kg y 35 segundos, respectivamente.

La resistencia a los ácidos del comprimido obtenido fue 3,4%.

60 Ejemplo 9

(1) Producción de gránulos que tienen núcleo

65 Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 300 g de Nonpareil 105 (70-140) (diámetro de partícula de 100 a 200 µm). Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 85°C y aproximadamente a 28°C respectivamente, el Nonpareil se revistió pulverizando un líquido a granel de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 20 g/min. La operación de pulverización

ES 2 274 625 T3

se paró cuando se había pulverizado la cantidad especificada del líquido a granel, y luego se llevó a cabo el secado en el granulador durante 7 minutos. Los gránulos resultantes se tamizaron a través de un tamiz circular #48 (300 μm) y un tamiz circular #100 (150 μm) para proporcionar 757 g de gránulos que tienen núcleo.

5 *Líquido a granel*

	Lansoprazol	300 g
	Carbonato magnésico	100 g
10	L-HPC	50 g
	HPC (Tipo SSL)	100 g
	Agua	1650 g

15 (2) *Producción de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 680 g de los gránulos anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 70°C y aproximadamente a 36°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de subrevestimiento de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 10 g/min para proporcionar 672 g de gránulos subrevestidos por película que tienen núcleo.

Líquido de subrevestimiento

	HPMC	32 g
	(Tipo 2910, viscosidad: 3 centistokes)	
	Talco	8 g
30	Agua	760 g

(3) *Producción de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo*

Se cargó un granulador centrífugo de revestimiento fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), MP-10 (Tipo 2)] con 450 g de los gránulos subrevestidos por película anteriores que tienen núcleo. Siendo controladas la temperatura del aire de entrada y la temperatura de la carga a 65°C y aproximadamente a 36°C, respectivamente, se pulverizó un líquido de revestimiento entérico por película de la siguiente composición preparado previamente en conformidad con el procedimiento de pulverización tangencial a un caudal de pulverización de 17 g/min. Los polvos revestidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 horas, y se tamizaron a través de un tamiz circular #42 (355 μm) y un tamiz circular #80 (177 μm) para proporcionar 950 g de gránulos entéricos revestidos que tienen núcleo.

El diámetro medio de partícula de los gránulos obtenidos fue 285,4 μm .

Líquido de revestimiento entérico por película

	Eudragit L30D-55®	1078,3 g
	Eudragit NE30D®	138,5 g
50	Acetato de trietilo	46,0 g
	Monoestearato de glicerilo	16,5 g
	Talco	16,0 g
	Polisorbato 80	9,0 g
55	Óxido férrico	0,5 g
	Agua	2038,5 g

	Tamiz	relación en peso
60	# 18 (850 μm) retiene	0%
	# 30 (500 μm) retiene	0%
	# 200 (75 μm) retiene	100%
65	# 200 (75 μm) pasa	0%

(4) *Producción de polvos granulados*

Se cargó un granulador de lecho fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japón), LAB-1] con 1321,2 g de eritritol [fabricado por Nikken Chemical Co., Ltd. (Japón)], 360,0 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución LH-32 (contenidos en grupos hidroxipropoxilo: 8.8% en peso, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japón)], 18,0 g de ácido cítrico anhidro, y 1,8 g de aspartamo, y se llevó a cabo la granulación al tiempo que se pulverizaba una solución que se había preparado disolviendo 3,6 g de polietilenglicol (PEG-6000) en 896,4 ml de agua purificada. Se secaron los gránulos para proporcionar polvos granulados. A los polvos granulados se añadieron 90,0 g de crospovidona y 5,4 g de estearato magnésico, lo que se mezcló en una bolsa para dar polvos mezclados.

(5) *Producción de comprimidos desintegrables oralmente*

200,0 g de los gránulos entéricos revestidos anteriores que tienen núcleo y 300,0 g de los polvos mezclados anteriores se hicieron comprimidos usando Autograph (marca registrada; aparato de medición de la fuerza de compresión) con un punzón que tenía un borde biselado, 11 mm de diámetro, a una presión de formación de comprimido de 1,0 ton/cm², para proporcionar comprimidos que pesaban 500 mg cada uno.

La dureza, el tiempo de desintegración oral y la relación de permanencia después del ensayo de resistencia a los ácidos de cada comprimido así obtenido fueron 4,2 kg, 27 segundos y 96,3%, respectivamente.

Aplicabilidad industrial

El comprimido desintegrable oralmente de la presente invención tiene superior capacidad de desintegración o disolución de modo que se puede usar para el tratamiento o prevención de diversas enfermedades, como un comprimido desintegrable oralmente capaz de ser administrado a personas de mucha edad o a niños y de ser administrado fácilmente sin agua. Además, dado que el comprimido desintegrable oralmente de la presente invención contiene gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula y una capa de revestimiento entérico tales que no imparten aspereza en la boca, se puede administrar fácilmente sin incomodidad en la administración y tiene superior resistencia a los ácidos.

Adicionalmente, dado que el comprimido desintegrable oralmente de la presente invención tiene una resistencia adecuada tal que no se dañará sustancialmente durante los procesos de producción o los procesos de circulación, es superior en estabilidad para almacenamiento a largo plazo y en facilidad de uso en la administración.

Adicionalmente, dado que el gránulo fino de la presente invención se caracteriza porque retiene establemente la sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos, contiene la sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido, es pequeño y tiene superior estabilidad, se puede usar para producir diversas preparaciones farmacéuticas compactas tales como comprimidos, cápsulas, suspensiones y similares. Las preparaciones de este tipo son fáciles de usar en la administración. Además, el gránulo fino de la presente invención tiene superior resistencia a los ácidos después de compresión.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido desintegrable oralmente que comprende (i) gránulos finos que tienen un diámetro medio de partícula de 400 μm o menos, gránulos finos que comprenden una composición revestida por una capa de revestimiento entérico, teniendo dicha composición 10% en peso o más de un compuesto de benzimidazol o una sal del mismo y (ii) un aditivo que comprende un alcohol azúcar soluble en agua, en el que la capa de revestimiento entérico comprende un agente de polímero entérico acuoso y un agente de liberación retardada.
- 10 2. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el diámetro medio de partícula de los gránulos finos es 300 a 400 μm .
- 15 3. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que los gránulos finos comprenden además una sal inorgánica básica.
- 15 4. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que la composición revestida por una capa de revestimiento entérico está revestida adicionalmente por una capa de revestimiento que comprende un alcohol azúcar soluble en agua.
- 20 5. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el aditivo comprende (i) celulosa cristalina y/o (ii) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
- 25 6. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el diámetro de partícula de los gránulos finos es prácticamente 425 μm o menos.
- 25 7. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el diámetro de partícula de los gránulos finos es prácticamente 400 μm o menos.
- 30 8. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el compuesto de benzimidazol es lansoprazol.
- 30 9. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 3, en el que la sal inorgánica básica es una sal de magnesio y/o una sal de calcio.
- 35 10. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que la composición comprende un núcleo que está revestido por un compuesto de benzimidazol y una sal inorgánica básica, comprendiendo dicho núcleo celulosa cristalina y lactosa.
- 40 11. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende 50% en peso o más de lactosa.
- 40 12. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende 40 a 50% en peso de celulosa cristalina y 50 a 60% en peso de lactosa.
- 45 13. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 20% en peso o más de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos.
- 45 14. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 20 a 50% en peso de una sustancia fisiológicamente activa lábil a los ácidos.
- 50 15. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que los gránulos finos se producen por procedimiento de granulación de lecho fluidizado.
- 55 16. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el agente de polímero entérico acuoso es un copolímero de metacrilato.
- 55 17. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el agente de liberación retardada es un copolímero de metacrilato.
- 60 18. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el agente de liberación retardada está en una cantidad de 5 a 15% en peso con relación al 100% en peso de agente de polímero entérico acuoso.
- 60 19. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el alcohol azúcar soluble en agua es eritritol.
- 65 20. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el alcohol azúcar soluble en agua es manitol.

ES 2 274 625 T3

21. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 4, en el que el alcohol azúcar soluble en agua está en una cantidad de 5 a 97% en peso con relación al 100% en peso del comprimido desintegrable oralmente aparte de los gránulos finos.

5 22. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que la celulosa cristalina está en una cantidad de 3 a 50% en peso con relación al 100% en peso del comprimido aparte del gránulo fino.

10 23. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 5, en el que el contenido de grupo hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es 7,0 a 9,9% en peso.

24. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 5, en el que el contenido de grupo hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es 5,0 a 7,0% en peso.

15 25. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, que comprende además crospovidona.

26. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, en el que el tiempo de desintegración oral es un minuto o menos.

20 27. Un comprimido desintegrable oralmente de la reivindicación 1, que no comprende lubricante dentro del comprimido.

25

30

35

40

45

50

55

60

65