

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-094376- 00004-0000

Fecha: 2013-09-18 16:27:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 172

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **13.094.376**

Asunto : Solicitud de patente para: **PREPARACIÓN SÓLIDA DE
DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS
FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN
CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO**

Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Fecha de solicitud : 11 de abril de 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **8355** notificado por fijación en lista el 14 de mayo de 2013.

2. Mediante memorial del 6 de agosto de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial.

3. Mediante oficio No. **8355** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del título, a la claridad del pliego reivindicatorio, al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-39 en vista de los documentos D1: Chemical & pharmaceutical bulletin 51 (10) 1121-1127(2003) y D2: US 2005/053660.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones, junto con un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo título.

4.1.1 El título se ha modificado de la siguiente manera:

“Preparación sólida de desintegración oral que contiene gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo”.

4.1.2 Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 3 a 5, 8, 16 a 17, 21 y 23 a 38.
- Se modificaron las reivindicaciones 1, 2, 6, 10, 12, 20 y 39.
- Se reenumeraron las demás reivindicaciones.

Las modificaciones de la nueva reivindicación 1 están debidamente sustentadas en la Descripción de la presente solicitud, de la siguiente manera:

- Se agregó que “el ingrediente activo farmacéutico es un inhibidor de la bomba protónica” lo cual estaba divulgado previamente en la reivindicación original 21.
- Se agregó “los gránulos finos tienen una película de liberación controlada, la película de liberación controlada es formada por medio de una capa de

recubrimiento intermedia formada en gránulos del núcleo que comprenden el ingrediente activo farmacéutico, y la película de liberación controlada comprende al menos un polímero que tiene una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de 100% - 700%, la cual es ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero" lo cual está divulgado en la página 11, líneas 17 a 20 de la descripción.

- Se agregó "los gránulos finos tienen una capa de recubrimiento entérica formada en la película de liberación controlada" lo cual está divulgado en la descripción de la presente solicitud en la página 55, líneas 14 a 21.
- Se agregó "la capa de recubrimiento entérica comprende una mezcla de uno o más tipos de sustancias de polímeros seleccionadas del grupo que consiste de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato - como copolímero, butil metacrilato - 2-dimetilaminoetil-metacrilato- metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca" lo cual está divulgado en la reivindicación original 17.

De esta manera la nueva reivindicación 1 está debidamente limitada para especificar los componentes de la preparación incluyendo su compuesto activo y excipientes.

El Examinador objetó las expresiones "gránulos finos que muestran una liberación controlada", "produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%", "es capaz de lograr un pH promedio en el estómago de no menos de 4 a 0.5 hr después de la administración oral y mantener dicho pH o pH superior durante 14 hora o más" y "alcanza la concentración del fármaco máxima en sangre en alrededor de 5hr y mantiene la concentración del fármaco máxima en sangre de no menos de 100 ng/ml durante alrededor de 4hr o más, cuando 30 mg del

principio activo desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía oral", por corresponder a resultados a alcanzar con la preparación reclamada. Con respecto a las expresiones "es capaz de lograr un pH promedio en el estómago de no menos de 4 a 0.5 hr después de la administración oral y mantener dicho pH o pH superior durante 14 horas o más" y "alcanza la concentración del fármaco máxima en sangre en alrededor de 5hr y mantiene la concentración del fármaco máxima en sangre de no menos de 100 ng/ml durante alrededor de 4hr o más, cuando 30 mg del principio activo desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía oral" éstas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Respetuosamente manifestamos que no estamos de acuerdo con el Examinador, en cuanto a la objeción de las expresiones "gránulos finos que muestran una liberación controlada" y "produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%". Es preciso aclarar que la expresión "gránulos finos que muestran una liberación controlada" se refiere a una característica funcional, en donde se establece que los gránulos finos tienen una liberación controlada, es decir se está definiendo en término de su función. En el caso de la expresión produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%" se desea aclarar que se trata de un parámetro que está acompañando a la característica técnica de la invención, es decir una parámetro de la película de recubrimiento.

Por otro lado, se eliminaron los términos "aproximadamente" y "alrededor" del capítulo reivindicatorio, de manera que se limitó el alcance de la solicitud. También se modificó la reivindicación original 20 para sustituir la expresión "inestable al ácido" por "inestable en ácido". Con respecto a la objeción de las reivindicaciones originales 26 y 27 y teniendo en cuenta que estas reivindicaciones fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, se considera superada esta objeción. Por último, se modificó la reivindicación original 39 de manera tal que ahora es claro que el método que se reclama está basado fundamentalmente en el paso del recubrimiento de los gránulos.

Teniendo en cuenta lo anterior, con los cambios realizados al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados previamente, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio

se ven superadas. En consecuencia, ya que se han superado las objeciones formuladas por su Despacho, respetuosamente se solicita aceptar este nuevo pliego reivindicatorio y otorgar la patente solicitada.

4.1.3 Se han corregido algunos errores de traducción y tipográficos en el nuevo capítulo descriptivo con el fin de favorecer la claridad de éste y teniendo en cuenta que estas mismas modificaciones se presentaron en la solicitud parental.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

La presente solicitud si tiene nivel inventivo

La presente invención se relaciona con una preparación sólida de desintegración oral que contiene gránulos finos que muestran una liberación controlada del ingrediente activo farmacéutico, en donde una capa intermedia de recubrimiento, una película de liberación controlada y una capa de recubrimiento entérica se forman secuencialmente en los gránulos del núcleo que comprenden el ingrediente activo farmacéutico.

La preparación de la presente invención tiene una combinación de las capas de recubrimiento que se mencionaron anteriormente. Debido a que la película de liberación controlada comprende un ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (la cual nos referiremos de ahora en adelante como "FSD"), la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra una reducción en la ruptura de gránulos finos durante la producción del comprimido. De esta manera, con la preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos que comprenden un ingrediente activo farmacéutico, particularmente, un ingrediente activo farmacéutico inestable en ácido, la liberación del ingrediente activo farmacéutico en la presencia de ácido como por ejemplo, en el estómago, se puede controlar para lograr un perfil deseado de elución. Adicionalmente, la variación de los perfiles de elución para las preparaciones o los lotes (variación de elución) también se puede mejorar (pág. 8, líneas 14 a 26 y Experimental Ejemplo 1, de la descripción de la presente solicitud). Teniendo en cuenta que la preparación sólida de desintegración oral de la presente solicitud muestra una eliminación de la rotura de los gránulos finos, puede controlar la liberación del ingrediente activo farmacéutico como se desee por un largo tiempo. Consecuentemente, una concentración efectiva de un tratamiento se puede mantener por un tiempo prolongado, se puede reducir la frecuencia de administración y se puede realizar un tratamiento efectivo con una dosis pequeña. Por otro lado, otros efectos como la reducción de efectos adversos causados por la elevación lenta de la concentración en la sangre y otros similares, también se pueden lograr (descripción pág. 8, línea 28 a pág. 9, línea 3; pág. 157, línea 14 a pág. 158, línea 5; Experimental Ejemplo 2).

Ya que la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra propiedades superiores de desintegración o de disolución en la cavidad oral, debido a que la partícula fina tiene un tamaño de partícula promedio en el rango mencionado previamente, se utiliza para el tratamiento o profilaxis de varias enfermedades como una preparación conveniente tomada por personas de la tercera edad y por niños, incluso sin agua. Adicionalmente, teniendo en cuenta que los gránulos finos que comprenden un ingrediente activo farmacéutico que tienen un tamaño que previene una textura polvorienta son mezclados, se puede proporcionar una preparación que es suave en la boca y confortable durante su uso (descripción pág. 8, línea 28 a pág. 9, línea 3; pág. 157, línea 14 a pág. 158, línea 5).

El documento D1 describe una tableta que contiene lansoprazol en la forma de microgránulos de rápida desintegración oral (referidas de ahora en adelante como "tabletas OD") que tiene un recubrimiento entérico multicapas. En D1 cada capa del recubrimiento entérico multicapas tiene la misma composición (NE30 y L30D55 están contenidas como polímero). Sin embargo, el documento D1 no divulga o sugiere FSD como un polímero que constituye la capa de recubrimiento. Adicionalmente, el problema del documento D1 es el estudio de la desintegrabilidad dependiendo en la clase de L-HPC contenida en los gránulos (componente excipiente distinto a gránulos finos que contienen droga, usados para la producción de tableta OD) para ser un componente de la capa externa de una tableta OD. El documento D1 no describe para nada el componente y la fuerza de la capa de recubrimiento de los gránulos finos que contienen una droga.

El documento D2 describe una forma de droga de múltiples partículas que comprende dos gránulos diferentes de liberación sostenida (gránulo forma A y B). Los gránulos de forma B se proporciona preferiblemente con solo un recubrimiento de FSD, pero se puede proporcionar además con un recubrimiento interno de polímero (párrafo [0050]). Sin embargo, el documento D2 no sugiere que se pueda adicionar un recubrimiento exterior de polímero. Adicionalmente, D2 no describe para nada el componente y la fuerza del recubrimiento de gránulos, sino que escasamente describe que un mezclador apropiado es seleccionado para mezclar gránulos y un aglutinante para prevenir el daño a las partículas recubiertas.

Como se menciona anteriormente, los documentos D1 y D2 no enseñan ni sugieren una combinación de capas de recubrimiento (combinación de capa de recubrimiento intermedia, película de liberación controlada que contiene FSD y capa de recubrimiento entérica, en este orden) como en la preparación de la presente solicitud.

Por otro lado, una persona versada en la materia no estaría motivada de combinar los documentos D1 y D2, por las siguientes razones:

1. El perfil de liberación de droga de la preparación es completamente distinto entre D1 (liberación rápida, Figs. 2 y 3) y D2 (liberación sostenida; reivindicación 1, párrafo [0001]).
2. En vista del método utilizado para resolver el problema en D2 (gránulos de liberación sostenida), una persona versada en la materia no consideraría usar la multicapas como una capa libre de una droga.
3. Aunque el método para solucionar el problema en el documento D1 es usar L-HPC, el documento D2 no enseña ni sugiere el uso de L-HPC.
4. La droga de interés es diferente entre el documento D1 (lansoprazol) y D2 (ácido aminosalicílico). Aunque el documento D2 describe lansoprazol, es solo una de las 447 drogas que se mencionan como ingredientes activos.

Teniendo en cuentas las razones 1 a 4 mencionadas anteriormente, una persona versada en la materia no estaría motivada en referirse a D2 con respecto al recubrimiento entérico multicapas de D1, y utilizar una capa de estas como una capa de recubrimiento FSD. Adicionalmente, D1 y D2 no mencionan para nada el problema de la presente solicitud (prevenir la rotura de gránulos finos durante la producción de tabletas).

Finalmente, es importante entender que ni siquiera para una persona versada en la materia es fácil imaginarse la combinación de las capas de recubrimiento en la preparación de la presente solicitud, y muchos menos la actividad particular mencionada previamente y el efecto logrado por esta combinación, a partir de las divulgaciones de D1 y D2. Incluso si estas referencias son combinadas, no se puede imaginar ni lograr de

éstas, la presente invención. Por todo lo anterior, los documentos D1 y D2 no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud y por ende se puede determinar que la presente solicitud si tiene nivel inventivo, con respecto a los documentos D1 y D2.

4.3 Conclusiones

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 8355, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones
- Nuevo capítulo descriptivo

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-14656-0841-113-7
FBJ\FBJ\ID-251455\WPC14656
No. M-2013-251455\FBJ

MEMORIA DESCRIPTIVA
PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL

Campo técnico

【0001】

La presente invención se refiere a una preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos recubiertos con una capa de recubrimiento, que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%, para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico. Más aún, la presente invención se refiere a un método de suprimir la ruptura de gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

【0002】

(Fundamento de la invención)

Con una población que envejece y sus cambios en el medio de vida, se desea desarrollar una preparación sólida de desintegración oral capaz de administrarse sin agua, manteniendo la conveniencia de uso que es una característica del comprimido, y administrarse a demanda fácilmente, en cualquier lugar y tiempo, sin agua.

Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico tiene un sabor amargo, se prefiere enmascarar el gusto amargo recubriendo para el cumplimiento del medicamento. Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico se descompone fácilmente con

intervención de un ácido, es necesario recubrir el principio para evitar la descomposición con el ácido gástrico, y asegurar la administración suficiente al intestino. Para resolver estos problemas, generalmente se usan comprimidos recubiertos, cápsulas y similares.

Para cumplir con estos requerimientos, se han desarrollado de manera convencional comprimidos que contienen gránulos finos recubiertos. Por ejemplo, JP-A-6-502194 (USP 5.464.632) describe un comprimido con múltiples partículas de rápida desintegración que comprende un principio activo para uso farmacéutico en la forma de partículas finas recubiertas y similares. Además, JP-A-2000-281564 y JP-A-2000-103731 describen comprimidos de desintegración oral que contienen gránulos finos recubiertos.

Durante la producción de preparaciones sólidas tales como comprimidos que contienen gránulos finos recubiertos y similares, sin embargo, los gránulos finos pueden romperse durante la formación del comprimido como se evidencia por la destrucción parcial de una capa de recubrimiento de gránulos finos y similares, generando problemas tales como una reducción en el efecto de enmascaramiento del gusto amargo mencionado con anterioridad, resistencia a los ácidos y similares.

documento de patente 1: JP-A-6-502194

documento de patente 2: JP-A-2000-281564

documento de patente 3: JP-A-2000-103731

Descripción de la invención

Problemas que se resolverán con la invención

【0003】

La presente invención apunta a proveer una preparación sólida de desintegración oral (comprimido y similares) que contiene los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que es capaz de fácil control de las propiedades tales como propiedad de desintegración de gránulos finos, propiedad de

disolución de un principio activo para uso farmacéutico, y similares, al suprimir la ruptura de los gránulos finos durante la formación del comprimido en la producción de la preparación sólida de desintegración oral.

Medios para resolver los problemas

【0004】

Los presentes inventores han encontrado que, en una preparación sólida de desintegración oral tales como comprimido y similares, que se produce formando comprimidos con los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y un aditivo, la ruptura de los gránulos finos durante la formación del comprimido puede reducirse al recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%, lo que produjo la finalización de la presente invención.

【0005】

En consecuencia, la presente invención provee lo siguiente.

[1] Una preparación sólida de desintegración oral que comprende los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

[2] La preparación del punto [1] que además comprende un plastificador, en el cual el polímero es un polímero entérico.

[3] La preparación del punto [1], en la cual los gránulos finos se obtienen recubriendo los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una capa de recubrimiento que comprende un

polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

[4] La preparación del punto [3], en la cual los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos entéricos.

[5] La preparación del punto [1], en el cual el polímero es un polímero entérico.

[6] La preparación de cualquiera de los puntos [3] a [5], en el cual el polímero se recubre en una cantidad de alrededor de 5 - alrededor de 80% en peso de los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

[7] La preparación del punto [1], en la cual los gránulos finos tiene un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor.

[8] La preparación del punto [1], en la cual la capa de recubrimiento se forma en la capa exterior de los gránulos finos.

[9] La preparación del punto [1], que además comprende una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua en la capa exterior los gránulos finos.

[10] La preparación del punto [2], en la cual el contenido del plastificador es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso del peso del contenido de sólido del polímero.

[11] La preparación del punto [2], en la cual el plastificador es citrato de trietilo.

[12] La preparación del punto [4], en la cual los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH.

[13] La preparación del punto [12], en la cual los gránulos finos de liberación controlada que depende del pH se obtienen recubriendo gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada.

[14] La preparación del punto [13], en la cual la película

de liberación controlada comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5.

[15] La preparación del punto [13], en la cual los gránulos centrales además comprenden una sal inorgánica alcalina.

[16] La preparación del punto [13] o [14], en la cual la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales.

[17] La preparación del punto [14], en la cual la sustancia polimérica comprende una mezcla de una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etil etilcelulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca.

[18] La preparación del punto [16], en la cual la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 30 - alrededor de 100% en peso de los gránulos finos.

[19] La preparación del punto [16], en la cual la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 50 - alrededor de 100% en peso de los gránulos finos.

[20] La preparación del punto [1], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido.

[21] La preparación del punto [20], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico inestable al ácido es un inhibidor del bombeo de protones (PPI).

[22] La preparación del punto [21], en la cual el PPI es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales.

[23] Una preparación sólida de desintegración oral que

comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y (2) los gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1), que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

[24] La preparación del punto [23], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico de los gránulos finos A y de los gránulos finos B son iguales.

[25] La preparación del punto [23], en la cual los gránulos finos B tienen un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor.

[26] La preparación del punto [23], en la cual los gránulos finos B son gránulos finos entéricos que se disuelven a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0.

[27] La preparación del punto [23], en la cual los gránulos finos B están recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero entérico que se disuelve a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0.

[28] La preparación del punto [26], en la cual los gránulos finos entéricos comprenden una o más clases de bases poliméricas entéricas acuosas seleccionadas de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, carboximetil etilcelulosa y laca.

[29] La preparación del punto [24], en la cual los gránulos finos B son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH obtenidos por recubrimiento de gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada que comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5, en la cual la película de liberación controlada se

forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales, y la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 10 - alrededor de 70% en peso de los gránulos finos.

[30] La preparación del punto [24], en la cual los gránulos finos A y los gránulos finos B comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico a una relación en peso de 1:10 - 10:1.

[31] La preparación del punto [23], que además comprende un aditivo.

[32] La preparación del punto [31], en la cual el aditivo comprende un alcohol azucarado soluble en agua.

[33] La preparación del punto [31], en la cual el aditivo comprende un desintegrante.

[34] La preparación del punto [31], en la cual los gránulos finos A está incluida en 10 - 50% en peso, los gránulos finos B está incluida en 10 - 30% en peso, y el aditivo está incluida en 20 - 80% en peso, cada uno con relación a la preparación entera.

[35] La preparación del punto [1] o [23], en la cual el peso total de la preparación es de alrededor de 1000 mg o menor.

[36] La preparación del punto [1] o [23], en la cual el tiempo de desintegración oral es de alrededor de 90 segundos o menos.

[37] La preparación del punto [23], que es capaz de lograr un pH promedio en el estómago de no menos de 4 a 0,5 hr después de la administración oral y mantener dicho pH o pH superior durante 14 horas o más.

[38] La preparación del punto [23], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es R-lansoprazol o una de sus sales, que alcanza la concentración de fármaco máxima en sangre en alrededor de 5 hr y mantiene la concentración de fármaco máxima en sangre de no menos de 100 ng/mL durante alrededor de 4 hr o más, cuando 30 mg de el principio activo desde el punto de vista

farmacéutico se administra por vía oral.

[39] Un método de suprimir la ruptura de gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

Efecto de la invención

[0006]

La preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra reducción de la ruptura de gránulos finos durante la formación del comprimido. Por lo tanto, con la preparación sólida de desintegración oral que comprende los gránulos finos que comprende un principio activo para uso farmacéutico, en particular, un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido, la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico en presencia de ácido, por ejemplo, en el estómago, puede controlarse para lograr un perfil de elución deseado. Además, la variación de los perfiles de elución para las preparaciones o los lotes (variación de elución) también puede mejorarse.

[0007]

Dado que la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra supresión de la ruptura de gránulos finos, puede controlar la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico según se desee durante un largo tiempo. En consecuencia, puede mantenerse una concentración efectiva de tratamiento durante un tiempo prolongado, la frecuencia de administración puede reducirse, y puede lograrse un tratamiento efectivo con una

dosis pequeña. Más aún, pueden lograrse los efectos tales como reducción de efectos colaterales causados por la elevación lenta de la concentración sanguínea y similares.

【0008】

Dado que la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra propiedad superior de desintegración o propiedad de disolución en la cavidad oral, se usa para el tratamiento o la profilaxis de varias enfermedades mientras que la preparación se ingiere en forma conveniente por personas mayores o niños incluso sin agua. Además, dado que los gránulos finos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño que evitan textura polvorienta se mezclan, la preparación es suave en la boca.

【0009】

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se refiere a una preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos recubiertos con una capa de recubrimiento, que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%, para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico (de aquí en adelante también denominada la preparación de la presente invención).

【0010】

El polímero que se usará en la presente invención es un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

Cuando la elongación en la ruptura es menor que alrededor de 100%, el efecto de suprimir la ruptura de gránulos finos durante la formación del comprimido se torna insuficiente, y cuando excede alrededor de 700%, los problemas de una rápida coagulación de la boquilla de

aspersión, la fácil coagulación de los gránulos finos y similares ocurre en el paso de aplicar la capa de recubrimiento que comprende el polímero.

La elongación en la ruptura se mide de acuerdo con JIS-K7127. Es decir, un trozo de prueba (ancho 10 mm, longitud 150 mm, espesor 1 mm) se estira (velocidad 200 mm/min) en un tester de tensión, se determina la longitud a la cual el trozo de prueba se ha roto, y la elongación en la ruptura se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{elongación en la ruptura (\%)} = (L - L_0) / L_0 \times 100$$

L₀: longitud del trozo de prueba antes de la prueba,

L: longitud del trozo de prueba en la ruptura.

En una prueba de tensión de un polímero, la elongación de una película de recubrimiento se recupera en forma parcial como capa elástica luego de la ruptura, luego de lo cual permanece en el material como hebra permanente o hebra residual. La elongación en la ruptura se obtiene estirando una película polimérica por aplicación de una carga hasta que la película se rompe finalmente produciendo la carga, y expresando la longitud de elongación como hebra residual en un valor numérico, donde la unidad es %. Por ejemplo, cuando se aplica una carga a una película de 100 cm y la película se rompe a 130 cm, la elongación en la ruptura de la película es de 30%.

Ejemplos del polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% en la presente invención incluyen hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato - como copolímero, butil metacrilato - 2-dimetilaminoetil-metacrilato- metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato

de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato, laca y similares. Sus ejemplos más específicos incluyen productos comercialmente disponibles tales como Eudragit FS30D (ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero: elongación en la ruptura: 300% (cuando que comprende 10% en peso de citrato de trietilo)), Eudragit RS100 (etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato- como copolímero, aminoalquilmetacrilato - como copolímero RS: elongación en la ruptura: 250% (cuando que comprende 20% en peso de citrato de trietilo)), Eudragit E100 (metil metacrilato - butil metacrilato - dimetilaminoetil metacrilato copolímero, aminoalquil metacrilato - como copolímero E: elongación en la ruptura: 200%), Eudragit NE30D (metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero: elongación en la ruptura: 600%) y similares.

Entre los mencionados con anterioridad, un polímero entérico es preferible, y un ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero se prefiere en particular.

El polímero mencionado con anterioridad puede ser una combinación de dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases).

Cuando varias clases de polímeros se mezclan para usar en la presente invención, la elongación en la ruptura significa la de un polímero mixto.

La capa que comprende un polímero puede contener un plastificador. Ejemplos del plastificador incluyen citrato de trietilo, polietilenglicol, dietil ftalato, triacetina, glicerol, éster de ácido graso de glicerol, aceite de sésamo, aceite de ricino y similares.

El contenido del plastificador en la película de recubrimiento mencionada con anterioridad que comprende un polímero es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso, con preferencia alrededor de 3 - alrededor de 15% en peso, more con preferencia alrededor de 5 - alrededor de 12% en peso, con relación al peso del contenido de sólido del

polímero.

Cuando un plastificador se agrega a un polímero en la presente invención, la elongación en la ruptura significa la de un polímero que contiene un plastificador.

【0011】

Un principio activo, activo desde el punto de vista farmacéutico usado en la presente invención puede estar en cualquier forma de un sólido, un polvo, un cristal, aceite, una solución y similares. Su eficacia no se limita en forma particular. Ejemplos del principio activo, activo desde el punto de vista farmacéutico incluyen un tónico, un antiflogístico analgésico antipirético, un agente psicotrópico, un agente anti-ansiedad, un antidepresivo, un sedante hipnótico, un anticonvulsivo, un fármaco para el sistema nervioso central, un agente que mejora el metabolismo cerebral, un agente que mejore la circulación cerebral, un antiepiléptico, un estimulante simpatomimético, un agente gastrointestinal, un antiácido, un anti ulceroso, un expectorante anti-tusivo, un antiemético, un acelerador respiratorio, un broncodilatador, un agente antialérgico, un agente dental para uso oral, un antihistamínico, un agente inotrópico, un agente para la arritmia, un diurético, un agente reductor de la presión sanguínea, un vasoconstrictor, un vasodilatador coronario, un vasodilatador periférico, un agente para la hiperlipemia, un colagogo, un antibiótico, un agente quimioterapéutico, un agente para la diabetes, un agente para la osteoporosis, un anti-reumático, un relajante musculo-esquelético, un agente hormonal, un narcótico alcaloidal, un fármaco sulfa, un remedio para la gota, un inhibidor de la coagulación sanguínea, un agente anti-tumor maligno, un remedio contra la enfermedad de Alzheimer y similares, y uno o más seleccionados de los principios mencionados con anterioridad son los que se usan.

Ejemplos del tónico incluyen vitaminas tales como

vitamina A, vitamina D, vitamina E (acetato de d- α -tocoferol, etc.), vitamina B1 (dibenzoiltiamina, fursultiamina, clorhidrato, etc.), vitamina B2 (riboflavina butirato, etc.), vitamina B6 (piridoxina clorhidrato, etc.), vitamina C (ácido ascórbico, L-ascorbato de sodio, etc.), y vitamina B12 (hidroxocobalamina acetato, cianocobalamina, etc.), minerales tales como calcio, magnesio y hierro, proteínas, aminoácidos, oligosacáridos, galénicos, y similares.

Ejemplos del antiflogístico analgésico antipirético incluyen aspirina, acetaminofén, etenzamida, ibuprofeno, difenhidramina clorhidrato, dl-clorfenilamina maleato, dihidrocodeína fosfato, noscapina, metilefedrina clorhidrato, fenilpropanolamina clorhidrato, cafeína, anhídrido de cafeína, serrapeptasa, cloruro de lisozima, ácido tolfenámico, ácido mefenámico, diclofenac sódico, ácido flufenámico, salicilamida, aminopirina, cetoprofeno, indometacina, bucoloma, pentazocina, y similares.

Ejemplos del agente psicotrópico incluyen clorpromazina, reserpina, y similares.

Ejemplos del agente antiansiedad incluyen alprazolam, clordiazepoxida, diazepam, y similares.

Ejemplos del antidepresivo incluyen imipramina, maprotilina clorhidrato, anfetamina, y similares.

Ejemplos del agente hipnótico sedante incluyen estazolam, nitrazepam, diazepam, perlapina, fenobarbital sódico, y similares.

Ejemplos del anticonvulsivo incluyen escopolamina bromhidrato, difenhidramina clorhidrato, papaverina clorhidrato, meclizina clorhidrato, dimentidrinato y similares.

Ejemplos del medicamento para el sistema nervioso central incluyen citicolina, y similares.

Ejemplos del agente mejorador del metabolismo cerebral incluyen meclofenoxato clorhidrato, y similares.

Ejemplos del agente mejorador de la circulación cerebral incluyen vinpocetina, y similares.

Ejemplos del antiepiléptico incluyen fenitoína, carbamazepina, y similares.

Ejemplos del estimulante simpatomimético incluyen isoproterenol clorhidrato, y similares.

Ejemplos del agente gastrointestinal incluyen agentes digestivos estomacales tales como diastasa, pepsina que contiene azúcar, extracto de escopolia, celulasa AP3, lipasa AP, y aceite cinámico, y agentes para controlar la función intestinal tales como cloruro de berberina, lactobacilos resistentes, bifidobacteria, y similares.

Ejemplos del antiácido incluyen carbonato de magnesio, hidrógeno carbonato de sodio, metasilicato aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética, carbonato de cesio precipitado, óxido de magnesio, y similares.

Ejemplos del agente anti-úlceras incluyen lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, ilaprazol, tenatoprazol, famotidina, cimetidina, ranitidina clorhidrato, y similares.

Ejemplos del expectorante antitusivo incluyen cloperastina clorhidrato, dextrometorfan bromhidrato, teofilina, guaiacolsulfonato de potasio, guaifenicina, fosfato de codeína, y similares.

Ejemplos del antiemético incluyen difenidol clorhidrato, metoclopramida, y similares.

Ejemplos del acelerador respiratorio incluyen tartrato de levalorfan, y similares.

Ejemplos del broncodilatador incluyen teofilina, sulfato de salbutamol, y similares.

Ejemplos del agente antialérgico incluyen amlexanox, seratroduct, y similares.

Ejemplos del agente dental para uso oral incluyen oxitetraciclina, triamcinolona acetona, clorhexidina clorhidrato, lidocaina, y similares.

Ejemplos de la anti histamina incluyen difenhidramina clorhidrato, prometazina, isotipendil clorhidrato, dl-clorfenilamina maleato, y similares.

Ejemplos del agente inotrópico incluyen cafeína,

digoxin, y similares.

Ejemplos del agente para arritmia incluyen procainamida clorhidrato, propranolol clorhidrato, pindolol, y similares.

Ejemplos del diurético incluyen isosorbida, furosemda, un agente de tiazida tales como HCTZ, y similares.

Ejemplos de agente reductor de la presión sanguínea incluyen delapril clorhidrato, captopril, bromuro de hexametonio, clorhidrato de hidralazina, labetalol clorhidrato, manidipina clorhidrato, candesartan cilexetil, metildopa, losartan, valsartan, eposartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan, y similares.

Ejemplos del vasoconstrictor incluyen fenilefrina clorhidrato, y similares.

Ejemplos del vasodilatador coronario incluyen carbocromen clorhidrato, molsidomina, verapamil clorhidrato, y similares.

Ejemplos del vasodilatador periférico incluyen cinarizina, y similares.

Ejemplos del agente para la hiperlipemia incluyen cerivastatin sódico, simvastatin, pravastatin sódico, y similares.

Ejemplos del colagogo incluyen ácido deshidrocólico, trepibutona, y similares.

Ejemplos del antibiótico incluyen antibióticos de cefem tales como cefalexina, cefaclor, amoxicilina, pivmecillinam clorhidrato, cefotiam hexetil clorhidrato, cefadroxil, cefixima, cefditoren pivoxil, cefteteram pivoxil, cefpodoxima proxetil, cefotiam clorhidrato, cefozopran clorhidrato, cefmenoxima clorhidrato, y cefsulodin sódico, agentes antibacterianos sintéticos tales como ampicilina, ciclacilina, sulbenicilina sódica, ácido nalidíxico, y enoxacina, antibióticos de monobactama tales como carumonam sódico, antibióticos penem, antibióticos carbapenem, y similares.

Ejemplos del agente quimioterapéutico incluyen

sulfametizol, sulfametizol clorhidrato, tiazosulfona, y similares.

Ejemplos del agente para la diabetes incluyen tolbutamida, pioglitazona clorhidrato, voglibosa, glibenclamida, troglitazona, rosiglitazona maleato, acarbosa, miglitol, emiglitato, y similares.

Ejemplos del agente para la osteoporosis incluyen ipriflavona, y similares.

Ejemplos del relajante músculo-esquelético incluyen metocarbamol, y similares.

Ejemplos de fármaco anti-reumático incluyen metotrexato, bucilamina y similares.

Ejemplos del agente hormonal incluyen liotironina sódica, dexametasona sódica fosfato, predonisolona, oxendolona, leuprorelina acetato, y similares.

Ejemplos del narcótico alcaloidal incluyen opio, morfina clorhidrato, ipecac, oxicodona clorhidrato, alcaloide de opio clorhidrato, cocaína clorhidrato, y similares.

Ejemplos del fármaco sulfa incluyen sulfamina, sulfisomidina, sulfametizol, y similares.

Ejemplos del remedio para la gota incluyen alopurinol, colchicina, y similares.

Ejemplos del inhibidor de coagulación sanguínea incluyen dicoumarol, y similares.

Ejemplos del agente anti-tumor maligno incluyen 5-fluorouracilo, uracilo, mitomicina, y similares.

Ejemplos del remedio para la enfermedad de Alzheimer incluyen idebenona, vinpocetina, y similares.

【0012】

Entre los principios farmacéuticos activos mencionados con anterioridad, con preferencia se usa un agente anti-ulceroso.

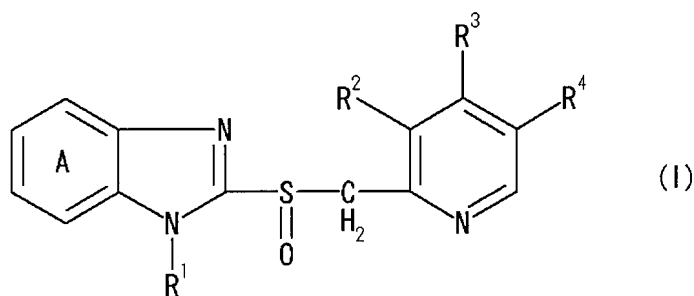
Un principio activo para uso farmacéutico que puede mostrar en particular el efecto de la presente invención es un principio activo farmacéutico inestable al ácido.

Ejemplos del "principio activo farmacéutico inestable al ácido" incluyen compuestos que son lábiles en una región ácida y/o inactivados por un ácido, y sus ejemplos específicos incluyen compuestos con vitamina (vitamina B12, fursultiamina, ácido fólico, vitamina A, vitamina D, etc.), inhibidor de la bomba protónica (PPI) y similares. Es, en particular, con preferencia PPI, y un compuesto bencimidazol representado por la fórmula (I) y que tiene una actividad antiulcerosa conocida, una de sus formas ópticamente activas y una de sus sales y similares pueden mencionarse.

【0013】

Un compuesto representado por la fórmula (I)

【0014】



【0015】

en el cual

el anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene, en forma opcional, sustituyente(s),

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo acilo o un grupo aciloxi, y

R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s) o un grupo amino que en forma opcional tiene sustituyente(s),

o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales.

【0016】

El compuesto es con preferencia un compuesto en el cual, en la fórmula (I), el anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene, en forma opcional, sustituyente(s) seleccionadas de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado en forma opcional, un grupo alcoxi C₁₋₄ halogenado en forma opcional y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ o un grupo di-alquilamino C₁₋₆, R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₄ halogenado en forma opcional, y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

【0017】

En el compuesto mencionado con anterioridad representado por la fórmula (I), Ejemplos del "sustituyente" del "anillo de benceno o anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene, en forma opcional, sustituyente(s)" para el anillo A incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo carboxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros y similares. El anillo de benceno o anillo de piridina tiene en forma opcional 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando la cantidad de los sustituyentes no es inferior a 2, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. De estos sustituyentes, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s) y similares son los preferibles.

Ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomo de flúor, cloro, bromo y similares. De estos, se prefiere el

flúor.

【0018】

Ejemplos del "grupo alquilo" del "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen un grupo alquilo C₁₋₇ (por ej., un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo etc.). Ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi etc.), un grupo alcoxi-carbonilo C₁₋₆ (por ej., un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo etc.), un grupo carbamoilo y similares. El número de los sustituyentes puede ser 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

【0019】

Ejemplos del "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi etc.) y similares. Ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen aquellos similares al "sustituyente" del antes mencionado "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)". El número de los sustituyentes es igual que en el antes mencionado "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)".

Ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ej., un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo ariloxi" incluyen un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ej., un grupo feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo,

alquilcarbamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" incluyen un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} (por ej., un grupo acetilo, propionilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alcoxicarbonilo" incluyen un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6} (por ej., un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbamoilo" incluyen un grupo N- alquil-carbamoilo C_{1-6} (por ej., un grupo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo etc.), un grupo N,N-di-alquil-carbamoilo C_{1-6} (por ej., un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfinilo" incluyen un grupo alquilsulfinilo C_{1-7} (por ej., un grupo metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfonilo" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-7} (por ej., un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo aciloxi" incluyen un grupo alquilcarboniloxi, un grupo alcoxicarboniloxi, un grupo carbamoiloxi, un grupo alquilcarbamoiloxi, un grupo alquilsulfiniloxi, un grupo alquilsulfoniloxi y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi" incluyen un grupo alquil-carboniloxi C_{1-6} (por ej., un grupo acetiloxi, propioniloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alcoxicarboniloxi" incluyen un grupo alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (por ej., un grupo metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbamoiloxi" incluyen un grupo alquil-carbamoiloxi C_{1-6} (por ej., un grupo metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfiniloxi" incluyen un

grupo alquilsulfiniloxi C_{1-7} (por ej., un grupo metilsulfiniloxi, etilsulfiniloxi, propilsulfiniloxi, isopropilsulfiniloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfoniloxi" incluyen un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-7} (por ej., un metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi grupo etc.) y similares.

【0020】

Ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros (con preferencia 5 o 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, uno o más hasta 4 (por ej., 1 a 3) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Ejemplos específicos incluyen un grupo 2- o 3-tienilo, un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, un grupo 2- o 3-furilo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, un grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, un grupo 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolilo, un grupo 1-, 2- o 3-indolilo y similares. De estos, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros tales como un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo es preferible.

El anillo A es con preferencia un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene en forma opcional 1 o 2 sustituyentes seleccionadas de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} halogenado en forma opcional, un grupo alcoxi C_{1-4} halogenado en forma opcional y grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

【0021】

Ejemplos del "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^1 incluyen un grupo aralquilo C_{7-16} (por ej., un grupo aril C_{6-10} - aralquilo C_{1-6} tales como bencilo, fenetil etc.) y similares. Ejemplos del "sustituyente" del "grupo aralquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen aquellos similares al "sustituyente" del antes mencionado "grupo alquilo que en forma opcional tiene

sustituyente(s)". El número de los sustituyentes es 1 a 4. Cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "grupo acilo" para R^1 incluyen aquellos similares al "grupo acilo" ejemplificados como el sustituyente del antes mencionado anillo A.

Ejemplos del "grupo aciloxi" para R^1 incluyen aquellos similares al "grupo aciloxi" ejemplificados como el sustituyente del antes mencionado anillo A.

R^1 es con preferencia un átomo de hidrógeno.

【0022】

Ejemplos del "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^2 , R^3 o R^4 incluyen aquellos similares al "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" ejemplificados como el sustituyente del antes mencionado anillo A.

Ejemplos del "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^2 , R^3 o R^4 incluyen aquellos similares al "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" ejemplificado como el sustituyente del antes mencionado anillo ~~ring~~ A.

Ejemplos del "grupo amino que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^2 , R^3 o R^4 incluyen un grupo amino, un grupo mono alquilamino C_{1-6} (por ej., metilamino, etilamino etc.), un grupo mono- arilamino C_{6-14} (por ej., fenilamino, 1-naftylamino, 2-naftylamino etc.), un grupo di-alquilamino C_{1-6} (por ej., dimetilamino, dietilamino etc.), un grupo di-arilamino C_{6-14} (por ej., difenilamino etc.) y similares.

【0023】

R^2 es con preferencia un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6} . R^2 es con mayor preferencia un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alcoxi C_{1-3} .

R^3 es con preferencia un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-4} halogenado en forma opcional. R^3 es con mayor preferencia un grupo alcoxi C_{1-3} que está halogenado o sustituido en forma opcional por un grupo alcoxi C_{1-3} .

R^4 es con preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . R^4 es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} (es en particular con preferencia un átomo de hidrógeno).

【0024】

Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen

2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol, 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de sodio, 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, 2-[(RS)-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-bencimidazol y similares.

【0025】

En la presente invención, más específicamente, compuestos bencimidazol tales como lansoprazol, omeprazol, S-omeprazol, Pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y similares y imidazopiridina se usan con preferencia como el compuesto representado por la fórmula (I) que es PPI.

De estos compuestos, lansoprazol, es decir, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se prefiere en particular.

El compuesto mencionado con anterioridad (I) puede ser un racemato o una forma ópticamente activa tal como forma R, forma S. Por ejemplo, puede ser una forma ópticamente activa de lansoprazol, es decir una forma R o una forma S.

de lansoprazol, y similares. Se prefiere en particular una forma ópticamente activa tales como (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y similares.

【0026】

En la presente invención, PPI puede ser una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus formas ópticamente activas. La sal es con preferencia una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Ejemplos de ésta incluyen sales con bases inorgánicas, sales con base orgánica, sales con aminoácidos alcalinos, y similares.

【0027】

Ejemplos preferibles de sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalino térreos sales tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de amonio y similares.

Ejemplos preferibles de sal con base orgánica incluyen sales con alquilaminas (trimetilamina, trietilamina etc.), aminas heterocíclicas (piridina, picolina etc.), alcanol aminas (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina etc.), diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilenediamina y similares.

Ejemplos preferibles de sal con aminoácido alcalino incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

De estos sales, las sales de metal alcalino y sales de metal alcalino térreo son las preferibles. La sal de sodio se prefiere en particular.

【0028】

El compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en JP-A-61-50978, US-B-4,628,098, JP-A-10-195068, WO 98/21201 o similares o un método análogo al anterior. Además, el compuesto

ópticamente activo representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo con un método tales como resolución óptica (recristalización fraccional, método en columna quiral, método diasteromérico, un método usando microorganismo o enzima, y similares), oxidación asimétrica y similares. Por ejemplo, la forma R de lansoprazol también puede producirse de acuerdo con el método descrito en WO 00/78745, WO 01/83473, WO 01/87874 y WO 02/44167 o similares.

【0029】

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico mencionado con anterioridad incluido en la preparación sólida de la presente invención puede ser de una clase, o dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases).

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico puede diluirse con un diluyente y similares generalmente usados en los campos de la medicina, alimentos y similares. Además, el principio activo desde el punto de vista farmacéutico que se usará puede tratarse para enmascarar un gusto amargo.

La cantidad total del principio activo desde el punto de vista farmacéutico mencionado con anterioridad es, por ejemplo, alrededor de 0,01 - alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 0,05 - alrededor de 30 partes en peso, por cada 100 partes en peso de la preparación de la presente invención.

【0030】

En la presente invención, los "los gránulos finos" es como se define en la Japanese Pharmacopoeia, the 15th edition (un polvo en el cual 10% o menos de la cantidad total del polvo pasa un tamiz 75 μ m). El tamaño de partículas promedio de los gránulos finos (los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico) en la preparación de la

presente invención en forma deseable tiene un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor, con preferencia alrededor de 400 μm o menor, con el fin de evitar la textura áspera o en polvo durante la administración de la preparación de la presente invención. Por ejemplo, es de alrededor de 100 - alrededor de 500 μm , con preferencia alrededor de 100 - alrededor de 400 μm .

Salvo que se especifique de otro modo, el "tamaño de partículas promedio" significa una mediana de diámetro de volumen (mediana de diámetro: un diámetro de partícula correspondiente al 50% de la distribución acumulativa). Ejemplos incluyen un método de medición de la distribución del tamaño de partículas por difracción con láser, en forma específica, un método que usa un analizador de distribución del tamaño de partículas por difracción con láser HEROS RODOS (fabricado por Sympatec, Germany).

En la presente invención, "liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico" significa control de una velocidad de liberación de un principio activo para uso farmacéutico de manera tal que no más del 80% del principio activo desde el punto de vista farmacéutico incluido en la preparación se libere dentro de 1 hora y no menos del 80% del principio activo desde el punto de vista farmacéutico incluido en la preparación se libera en 2 a 6 horas, en una prueba de disolución de acuerdo con ~~la~~ el Método de Prueba de Disolución 2 de la Japanese Pharmacopoeia y usando buffer de fosfato 50 mM (pH 7,0) sin contenido de tensioactivo como solución experimental.

【0031】

Una realización de "los gránulos finos" en la preparación de la presente invención es los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico (de aquí en adelante en ocasiones se denominará gránulos finos de liberación controlada), que tienen una capa de recubrimiento que

comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%. Por consiguiente, los gránulos finos de liberación controlada de la presente invención son (1) los gránulos finos obtenidos por recubrimiento de los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con el polímero mencionado con anterioridad o (2) los gránulos finos obtenidos por recubrimiento de los gránulos finos del remedio cardinal que comprenden un principio activo para uso farmacéutico con un polímero entérico que comprende el polímero mencionado con anterioridad.

Cuando "los gránulos finos" se obtienen recubriendo los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con el polímero mencionado con anterioridad, una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% es con preferencia la capa exterior de los gránulos finos. La cantidad del polímero mencionado con anterioridad que se recubrirá es de alrededor de 5 - alrededor de 30% en peso, con preferencia alrededor de 5 - alrededor de 25% en peso, con mayor preferencia alrededor de 5 - alrededor de 20% en peso, con relación a los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

Una realización de los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico comprende una "capa de principio activo desde el punto de vista farmacéutico" sobre el "núcleo", sobre el cual una "capa intermedia", y además una "capa de película entérica" sobre ésta. El "núcleo" y la "capa intermedia" se mencionan a continuación.

En la presente invención, el "gránulo que forma el núcleo" significa, por ejemplo, un "núcleo" y capas tales como una "capa de principio activo desde el punto de vista

farmacéutico", una "capa intermedia" y similares que cubre el núcleo, y se refiere a los gránulos antes de aplicar una película de liberación controlada.

【0032】

Los gránulos finos entéricos en la presente invención son con preferencia gránulos finos de liberación controlada que dependen del pH que liberan un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH. Los gránulos finos de liberación controlada que depende del pH son, por ejemplo, aquellos obtenidos por recubrimiento de gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con gránulos finos recubiertos con una película de liberación controlada (capa de recubrimiento entérico, capa de recubrimiento con control de difusión o una combinación de estos y similares), o los gránulos finos que comprenden un principio activo para uso farmacéutico dispersos en una matriz de liberación controlada y similares. La liberación de un principio activo para uso farmacéutico se controla por recubrimiento de los gránulos finos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película capaz de controlar la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico, o dispersar el principio activo desde el punto de vista farmacéutico en una matriz de liberación controlada.

【0033】

El modo que depende del pH significa disolución/elución en un entorno con un pH de un nivel dado o superior. Con el recubrimiento entérico general, los gránulos finos entéricos se disuelven / eluyen y la liberación de los principios activos desde el punto de vista farmacéutico comienza a un pH de alrededor de 5,5. En la presente invención, la elución con preferencia se inicia a un pH más alto (con preferencia no menos de pH 6,0 y no más de 7,5, con mayor preferencia no menos de pH 6,5 y

menos de 7,2) y la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico en el estómago es con preferencia bien controlada. Es decir, ejemplos de la película de liberación controlada en la presente invención incluyen una película entérica general que se disuelve a alrededor de pH 5,5, como también películas que tienen una función más superior de retraso de la liberación o una función de mantener la liberación de un principio activo para uso farmacéutico tales como una película que se disuelve en una región de pH más alto y en un modo que depende del pH, o una capa de recubrimiento con control de difusión en el cual la película misma no se disuelve pero se libera un principio activo para uso farmacéutico a través de la película o se forman poros finos en la película y similares.

La película en la película de liberación controlada incluye no solo una capa de recubrimiento similar a una película sino también una capa de recubrimiento que tiene un espesor mayor, y además, no solo una capa de recubrimiento que cubre completamente los gránulos centrales o capas internas, pero también una capa de recubrimiento que cubre la mayoría de los gránulos centrales o capas dentro, aunque parcialmente no los cubre todos. La capa de recubrimiento que cubre la mayoría de los gránulos centrales o capas internas cubre por lo menos 80% o más de los gránulos centrales o superficie de las capas internas, con preferencia su totalidad.

En la presente invención, el polímero que se incluirá en la película entérica con preferencia muestra propiedad de control de liberación. Ejemplos de estos incluyen hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetiletil celulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca y similares. Ejemplos específicos

de productos comercialmente disponibles incluyen polímeros tales como hipromelosa ftalato (HP-55, HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa (CMEC, fabricado por Freund Corporation), metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero (Eudragit L100 (ácido metacrílico - como copolímero L) o Eudragit S100 (ácido metacrílico - como copolímero S), fabricado por Evonik Roehm), ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero (Eudragit L100-55 (ácido metacrilato anhidro - como copolímero LD) o Eudragit L30D-55 (ácido metacrílico - como copolímero LD), fabricado por Evonik Roehm), ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm), hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinil acetatoftalato, laca y similares, con preferencia metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil metacrilato - como copolímero y similares. Estas sustancias poliméricas pueden usarse en una mezcla de dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases).

La realización preferida de uso en una mezcla incluye un polímero mixto de un ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y un ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero.

Una relación de mezclado preferible del ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero es 50 - 100:50 - 0, con preferencia 85 - 100:15 - 0, en una relación en peso.

【0018】

En una realización preferida en particular de los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, el gránulo que

forma el núcleo que comprende por lo menos un principio activo desde el punto de vista farmacéutico se recubre con una película de liberación controlada.

Dicho gránulo que forma el núcleo se obtiene por recubrimiento de un vehículo inactivo como núcleo con un principio activo para uso farmacéutico, o por granulación usando un principio activo para uso farmacéutico y excipiente generalmente usado para realizar la preparación. Por ejemplo, puede producirse por el método descrito en JP-A-63-301816.

El tamaño de partículas promedio del "núcleo" puede ser de alrededor de 40 hasta alrededor de 350 μm , con preferencia alrededor de 50 hasta alrededor de 250 μm , con mayor preferencia 100 a 250 μm , en particular con preferencia alrededor de 100 hasta alrededor de 200 μm . Los núcleos que tienen el tamaño de partículas promedio descrito con anterioridad incluyen partículas de las cuales todas pasan a través de un tamiz No. 48 (300 μm), alrededor de 5 % p/p o menos de la totalidad de las cuales permanece en un tamiz No. 60 (250 μm), y alrededor de 10 % p/p o menos de la totalidad de las cuales pasa a través de un tamiz No. 270 (53 μm). El volumen específico del "núcleo" es 5 ml/g o menos, con preferencia 4 ml/g o menos, con mayor preferencia 3 ml/g o menos.

Ejemplos del vehículo inactivo que se usará como el "núcleo" incluyen (1) un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa, (2) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 75 hasta 300 μm de celulosa cristalina (fabricado por Asahi Kasei Corporation, CELPHERE), (3) un gránulo que tiene un tamaño de 50 a 250 μm producido a partir de lactosa (9 partes) y α -almidón (1 parte) agitando la granulación, (4) una micro partícula que tiene un tamaño de 250 μm o menor obtenida por clasificación de gránulos esféricos de celulosa micro cristalina descritos en JP-A 61-213201, (5) un producto procesado de cera que se forma

en una esfera por congelamiento por aspersión o granulación fundida, (6) un producto procesado tal como una perla de gelatina que comprende un ingrediente oleoso, (7) silicato de calcio, (8) almidón, (9) una partícula porosa tal como quitina, celulosa, quitosan o similares, (10) un polvo a granel de azúcar granulada, lactosa cristalina, celulosa cristalina, cloruro de sodio o similares, y una preparación procesada de éstos. Además, estos núcleos pueden producirse de acuerdo con un método conocido en sí mismo de molido o método de granulación, y luego cultivarse para preparar partículas que tienen el diámetro de partícula deseado.

Ejemplos del "gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa" incluyen (i) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 100 a 200 μm producido a partir de celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (por ej., Nonpareil 105 (70-140) (diámetro de partículas: 100 a 200 μm), fabricado por Freund Corporation), (ii) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 150 hasta 250 μm producido a partir de celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (por ej., Nonpareil NP-7:3, fabricado por Freund Corporation), (iii) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 100 hasta 200 μm producido a partir de celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) (por ej., Nonpareil 105T (70-140) (diámetro de partículas: 100 hasta 200 μm), fabricado por Freund Corporation), (iv) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 150 hasta 250 μm producido a partir de celulosa cristalina (5 partes) y lactosa (5 partes) (por ej., Nonpareil NP-5:5, fabricado por Freund Corporation) y similares.

Con el fin de producir una preparación que mantiene una potencia apropiada y que tiene excelente solubilidad, el "núcleo" es con preferencia un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa, y con mayor preferencia un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa que contiene 50% en peso o más de lactosa. Un gránulo esférico

que comprende alrededor de 20 - alrededor de 50% en peso, con preferencia alrededor de 40 - alrededor de 50% en peso, de celulosa cristalina y alrededor de 50 - alrededor de 80% en peso, con preferencia alrededor de 50 - alrededor de 60% en peso, de lactosa también es preferible.

Ejemplos del "celulosa cristalina esférica" incluyen CELPHERE CP-203 (tamaño de partículas 150 - 300 μm), CP-102 (tamaño de partículas 106 - 212 μm), SCP-100 (tamaño de partículas 75 - 212 μm) (cada uno fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y similares.

Como el núcleo que se usará en la presente invención, celulosa cristalina esférica o un producto de granulación esférica de celulosa cristalina y lactosa es preferible, y un producto de granulación esférica de 100 - 200 μm de 100 - 250 μm de celulosa cristalina esférica o celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) es más preferible.

Cuando los gránulos centrales se obtienen recubriendo un principio activo para uso farmacéutico sobre el núcleo de un vehículo inactivo, como en el punto antes mencionado (1) los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico sobre gránulos centrales, y (2) los gránulos finos que tienen a una capa de recubrimiento con control de difusión sobre los gránulos centrales, o los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico y a una capa de recubrimiento con control de difusión en combinación sobre los gránulos centrales y similares, por ejemplo, los gránulos centrales pueden prepararse por granulación húmeda usando un granulador de lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW (fabricado por Freund Corporation), tipo MP-10 TOKU-2 (fabricado por POWREX Corporation), un granulador con rodillo por centrifugado (CF-mini, CF-360, fabricado por Freund Corporation) o un granulador de lecho fluidificado rotativo (MP-10, fabricado por POWREX Corporation) y similares. En forma alternativa, un principio activo para uso farmacéutico puede asperjarse para recubrimiento

mientras se agrega una solución de aspersión que comprende un aglutinante y similares sobre el núcleo de un vehículo inactivo, y similares. Mientras que el aparato de producción no está limitado, por ejemplo, un granulador con rodillo por centrifugado y similares se usa con preferencia para la producción por el recubrimiento posterior. El recubrimiento usando las dos clases de aparatos mencionadas con anterioridad pueden combinarse para aplicar un principio activo para uso farmacéutico en dos etapas. Cuando el núcleo de un vehículo inactivo no se usa, los gránulos centrales se obtienen por el uso de un excipiente tal como lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina y similares y un principio activo para uso farmacéutico, un aglutinante tales como hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, macrogol, pluronic F68, goma arábica, gelatina, almidón y similares, y agregando, donde sea necesario, un desintegrante tales como carboximetilcelulosa sódico, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmellose de sodio (Ac-Di-Sol, fabricado por FMC International), polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y similares en un granulador con agitación, un granulador con extrusión húmeda, un granulador de lecho fluido y similares. El método de recubrimiento mencionado con anterioridad también puede usarse para recubrir las partículas que no sean gránulos centrales.

【0035】

En la presente invención, una sal inorgánica alcalina se agrega con preferencia a los gránulos, en forma específica, gránulos centrales que comprenden un principio activo para uso farmacéutico, con el fin de estabilizar el principio activo desde el punto de vista farmacéutico (en particular, un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido) en una preparación. La sal inorgánica alcalina se contacta con preferencia con un principio

activo para uso farmacéutico, y con preferencia se mezcla en forma uniforme con un principio activo para uso farmacéutico.

Ejemplos del "sal inorgánica alcalina" incluyen sales inorgánicas alcalinas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio (por ej., carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares).

La cantidad de la sal inorgánica alcalina que se usará se determina de un modo apropiado de acuerdo con la clase de la sal inorgánica alcalina, y, por ejemplo, alrededor de 0,3 - alrededor de 200% en peso, con preferencia alrededor de 1 - alrededor de 100% en peso, con mayor preferencia alrededor de 10 - alrededor de 50% en peso, con la mayor preferencia alrededor de 20 - alrededor de 40% en peso, del principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

[0036]

Los gránulos centrales (granulados que comprenden un principio activo para uso farmacéutico) pueden recubrirse con una sustancia polimérica para formar una capa de recubrimiento intermedia antes de aplicar la película de liberación controlada mencionada a continuación. Dichos gránulos pueden usarse como gránulos centrales. Por ejemplo, cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido tales como PPI y similares, una capa de recubrimiento intermedia puede formarse para cerrar un contacto directo entre los gránulos centrales y la película de liberación controlada, lo cual es preferible para mejorar la estabilidad del principio activo desde el punto de vista farmacéutico. Dicha capa de recubrimiento intermedia puede formarse con una pluralidad de capas. El contenido de una sustancia polimérica en la película de liberación controlada es de alrededor de 30 - alrededor de 100% en peso, con preferencia alrededor de 35

- alrededor de 90% en peso, con mayor preferencia alrededor de 40 - alrededor de 80% en peso, de los gránulos cubiertos con una capa de recubrimiento intermedia. El contenido de una sustancia polimérica en la película de liberación controlada es con preferencia alrededor de 50 - alrededor de 100% en peso de las partículas se recubre con una capa de recubrimiento intermedia.

Ejemplos de sustancia de recubrimiento para una capa de recubrimiento intermedia incluyen una sustancia polimérica tales como L-HPC, hidroxipropilcelulosa, HPMC (por ej., TC-5 etc.), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y similares, sacarosa [sacarosa purificada (pulverizada (azúcar en polvo), no pulverizada) etc.], azúcar de almidón tales como almidón de maíz y similares, los cuales se agregan apropiadamente con sacáridos tales como lactosa, miel y alcohol azucarado (D-manitol, eritritol y similares) y similares, y similares. Se prefieren L-HPC, HPMC, D-manitol, y una mezcla de estos. La capa de recubrimiento intermedio puede contener en forma apropiada, además de estos, se agrega un excipiente (por ej., agente enmascarador (óxido de titanio etc.), un agente anti-estática (óxido de titanio, talco etc.)), donde sea necesario, para la producción de una preparación.

La cantidad de la capa de recubrimiento intermedio que se aplicará es en general de alrededor de 0,02 parte en peso - alrededor de 1,5 partes en peso, con preferencia alrededor de 0,05 - alrededor de 1 parte en peso, por 1 parte en peso de los "gránulos que comprenden un principio activo para uso farmacéutico".

El recubrimiento puede realizarse por un método convencional. Por ejemplo, en un método preferible, el componente de la capa de recubrimiento intermedio antes mencionada se diluye con agua purificada y similares, y se asperja como líquido. En este caso, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa y similares con preferencia se asperja en forma consecutiva.

【0037】

Los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y están incluidos en la preparación de la presente invención son en forma deseable los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico y/o una capa de recubrimiento con control de difusión sobre los gránulos centrales mencionados con anterioridad, o los gránulos finos en los cuales un principio activo para uso farmacéutico está disperso en una matriz de liberación controlada.

En la película de liberación controlada de la presente invención, puede aplicarse una capa de recubrimiento entérico o una capa de recubrimiento con control de difusión. Más aún, la película de liberación controlada de la presente invención puede comprender una capa de recubrimiento entérico y una capa de recubrimiento con control de difusión en combinación.

(1) Los gránulos finos que tienen capa de recubrimiento entérico sobre los gránulos centrales

En una realización de dichos gránulos finos, la película de liberación controlada se forma en el gránulo que forma el núcleo antes mencionado, y la película es con preferencia gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico. La capa de recubrimiento entérico en la presente invención comprende una sustancia de recubrimiento (una sustancia polimérica) que se disuelve/eluye en un modo que depende del pH para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico, y la sustancia forma una capa de recubrimiento entérico. El "modo que depende del pH" significa disolución/elución en un entorno con un pH de un valor dado o superior para liberar un principio activo para uso farmacéutico, como se mencionó con anterioridad.

La capa de recubrimiento entérico comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que

tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

Más aún, dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases) de polímeros como sustancia de recubrimientos para la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento entérico pueden recubrirse en forma consecutiva para formar una multi-capa. Para formar dos o más clases de película que se disuelven en diferentes rangos de pH, por ejemplo, un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 7,0 puede usarse en combinación. Por ejemplo, un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 7,0 puede usarse en combinación a una relación de 1:0,5 - 1:5.

Además, la capa de recubrimiento entérico en la presente invención puede contener, donde sea necesario, plastificador tales como polietilenglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, triacetina, citrato de trietilo y similares, estabilizador, y similares. Por ejemplo, cuando el plastificador es citrato de trietilo y la cantidad de citrato de trietilo se aumenta, la cantidad de la capa de recubrimiento entérico se reduce, por lo cual disminuye el tamaño de los gránulos finos, de este modo realizando la reducción de tamaño de la preparación total. La cantidad de la sustancia de recubrimiento para control de la liberación es de alrededor de 20 - alrededor de 100% en peso, con preferencia alrededor de 30 - alrededor de 90% en peso, con mayor preferencia alrededor de 40 - alrededor de 80% en peso, con relación a los gránulos finos con una capa de película de liberación controlada. La elución del principio activo desde el punto de vista farmacéutico a partir de los gránulos finos así obtenidos que muestran una liberación controlada del principio activo desde el punto de vista farmacéutico es en forma deseable no más de 10% en 2 hr según lo expresa el índice de disolución de una solución de pH 1,2, y no más de 5% en 1 hr y no menos de 60% en 8 hr según lo expresa el índice de disolución de una

solución a un pH 6,8.

Los gránulos finos así obtenidos que tienen la película de liberación controlada pueden recubrirse con una sustancia que se torna viscosa en contacto con el agua, tales como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Poliox WSR303 (peso molecular 7000000), Poliox WSR Coagulant (peso molecular 5000000), Poliox WSR 301 (peso molecular 4000000), Poliox WSR N-60K (peso molecular 2000000), Poliox WSR 205 (peso molecular 600000); fabricado por Dow Chemical), hipromelosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (Hibiswako (R)103, 104, 105, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, fabricado por Goodrich), quitosán, alginato de sodio, pectina y similares.

[0038]

(2) Gránulos finos que tienen capa de recubrimiento con control de difusión sobre los gránulos centrales

Los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico son los gránulos finos que tienen la película de liberación controlada en los gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico. Como película, pueden mencionarse los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento con control de difusión. La capa de recubrimiento con control de difusión en la presente invención es una capa que controla la liberación de un principio activo para uso farmacéutico por difusión. Dicha capa de recubrimiento con control de difusión contiene un polímero formador de película con control por difusión. Ejemplos del polímero formador de película con control por difusión incluyen etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato -

como copolímero (Eudragit RS (aminoalquilmetacrilato - como copolímero RS) y Eudragit RL (aminoalquilmetacrilato - como copolímero RL), fabricado por Evonik Roehm), metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm), etilcelulosa y similares pueden mencionarse. Con preferencia, etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato copolímero, y metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero. Estos polímeros formadores de película con control por difusión también pueden usarse como una mezcla de una o más clases de estas.

Dos o más clases de polímeros formadores de película con control por difusión en la capa de recubrimiento con control de difusión pueden encontrarse en una mezcla a una proporción apropiada, y también pueden usarse como una mezcla con sustancia hidrofílica formadora de poros HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol, ácido orgánico y similares a una proporción determinada.

La película de liberación controlada en la presente invención puede ser una película que comprende una capa de recubrimiento entérico y una capa de recubrimiento con control de difusión en combinación. Los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico pueden recubrirse con una película de liberación controlada que comprende la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento con control de difusión y la capa de recubrimiento entérico del punto antes mencionado (1) en combinación. Ejemplos de los anteriores incluyen (i) una forma en la cual gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico están recubiertos con una capa de recubrimiento entérico, y luego una capa de recubrimiento con control de difusión, (ii) una forma en la cual gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico están recubiertos con una capa de recubrimiento con control

de difusión, y luego una capa de recubrimiento entérico, y (iii) una forma en la cual gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico están recubiertos con una mezcla de unaa sustancia de recubrimiento para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH, que forma la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento entérico, y el polímero antes mencionado formador de película con control por difusión para formar una capa de recubrimiento con control de difusión y similares.

La capa de recubrimientos del punto antes mencionado (i) y (ii) puede formar una multi-capa según la necesidad. La sustancia de recubrimiento para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH, y el polímero formador de película con control por difusión del punto antes mencionado (iii) pueden mezclarse en forma uniforme o parcialmente no uniforme. La relación de mezclado de la mezcla de una sustancia de recubrimiento para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH y el polímero formador de película con control por difusión es 1:10 - 10:1, con mayor preferencia 1:5 - 10:1, incluso con mayor preferencia 1:1 - 9:1.

【0039】

Para proveer los gránulos finos controlados para liberar un principio activo para uso farmacéutico luego de un tiempo de espera dado, una sustancia expandible tal como un desintegrante y similares pueden recubrirse antes de recubrir la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento con control de difusión para formar una capa desintegrante entre los gránulos centrales y la película de liberación controlada. Por ejemplo, una sustancia expandible tales como croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, fabricado por FMC International), carmelosa de calcio (ECG505, fabricado por Gotoku Yakuhin), crospovidona (ISP

Inc), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares pueden aplicarse principalmente sobre los gránulos centrales que comprenden un principio activo para uso farmacéutico, y etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato - como copolímero (Eudragit RS o Eudragit RL, fabricado por Evonik Roehm), metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm), etilcelulosa y similares solos o en una mezcla, o una película de control por difusión obtenida mezclando con una sustancia hidrofílica formadora de poros HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol, ácido orgánico y similares a una proporción determinada se recubre, con preferencia, en forma secundaria.

Dicha sustancia de recubrimiento para recubrimiento secundario puede ser un polímero entérico que libera un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH tales como hipromelosa ftalato (HP-55, HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa (CMEC, fabricado por Freund Corporation), metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero (Eudragit L100 (ácido metacrílico - como copolímero L) o Eudragit S100 (ácido metacrílico - como copolímero S), fabricado por Evonik Roehm), ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero (Eudragit L100-55 (ácido metacrílico anhidro - como copolímero LD) o Eudragit L30D-55 (ácido metacrílico - como copolímero LD), fabricado por Evonik Roehm), ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm), hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinil acetatoftalato, laca y similares.

La cantidad de la sustancia de recubrimiento usada para control de liberación por difusión es en forma deseable alrededor de 1 - alrededor de 200%, con

preferencia alrededor de 2 - alrededor de 100%, con mayor preferencia alrededor de 5 - alrededor de 60%, con relación a los gránulos centrales.

【0040】

El recubrimiento puede contener, donde sea necesario, un plastificador tales como polietilenglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, triacetina, citrato de trietilo y similares, un estabilizador y similares. Los gránulos finos así obtenidos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico pueden recubrirse con una sustancia que se torna viscosa en contacto con el agua, tales como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Poliox WSR303 (peso molecular 7000000), Poliox WSR Coagulant (peso molecular 5000000), Poliox WSR 301 (peso molecular 4000000), Poliox WSR N-60K (peso molecular 2000000), Poliox WSR 205 (peso molecular 600000); fabricado por Dow Chemical), hipromelosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (Hibiswako (R)103, 104, 105, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, fabricado por Goodrich), quitosán, alginato de sodio, pectina y similares, y los gránulos finos resultantes pueden usarse como gránulos finos de liberación controlada.

【0041】

Cuando los gránulos finos (1) mencionados con anterioridad que tienen capa de recubrimiento entérico sobre los gránulos centrales y (2) los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento con control de difusión en los gránulos centrales son los gránulos finos que tienen dos o más clases de la película de liberación controladas con diferentes condiciones de liberación del principio

activo desde el punto de vista farmacéutico, una capa que comprende un principio activo para uso farmacéutico puede formarse entre las películas de liberación controladas. Una realización de la estructura de múltiples capas que comprende un principio activo para uso farmacéutico entre las películas de liberación controladas incluye los gránulos finos obtenidos por recubrimiento de los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico debido a la película de liberación controlada con un principio activo para uso farmacéutico y luego con la película antes mencionada de liberación controlada.

【0042】

(3) Gránulos finos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico dispersos en matriz de control de liberación

Otra forma de los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico incluye los gránulos finos con un principio activo para uso farmacéutico dispersos en una matriz de control de liberación. Dichos gránulos finos de liberación controlada pueden producirse dispersando en forma uniforme un principio activo para uso farmacéutico en cera tal como aceite de ricino hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, ácido esteárico, alcohol estearílico y similares, o un portador de hidrofobicidad tales como éster de ácido graso de poliglicerina y similares. La matriz de control de liberación es una composición en la cual un principio activo para uso farmacéutico se dispersa en forma no uniforme en un vehículo y, donde sea necesario, un excipiente tales como lactosa, manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina y similares, generalmente usados para la formación de las preparaciones, puede dispersarse junto con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico. Además, un polvo que produce gel viscoso al contacto con el agua, tales como polioxietilenóxido,

polímero de ácido acrílico del tipo de entrecruzamiento (Hibiswako (R)103, 104, 105, carbopol), HPMC, HPC, quitosán y similares puede dispersarse en la matriz de control de liberación junto con un principio activo para uso farmacéutico y un excipiente.

Para la preparación, puede emplearse un método conocido per se tales como secado por aspersión, congelado por aspersión, granulado fundido y similares.

Los gránulos finos así obtenidos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico pueden recubrirse con una sustancia que se torna viscosa al contacto con el agua, tales como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Poliox WSR303 (peso molecular 7000000), Poliox WSR Coagulant (peso molecular 5000000), Poliox WSR 301 (peso molecular 4000000), Poliox WSR N-60K (peso molecular 2000000), Poliox WSR 205 (peso molecular 600000); fabricado por Dow Chemical), hipromelosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (Hibiswako (R)103, 104, 105, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, fabricado por Goodrich), quitosán, alginato de sodio, pectina y similares y los gránulos finos obtenidos pueden usarse como gránulos finos de liberación controlada.

Los gránulos finos de liberación controlada pueden tener las antes mencionadas varias películas de control de liberación, una matriz de control de liberación y similares en combinación.

【0043】

Formando una cubierta con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700% luego de obtener los

gránulos finos entéricos mencionados con anterioridad, pueden obtenerse "los gránulos finos" que muestran una ruptura suprimida durante la formación del comprimido.

Con preferencia, la capa de recubrimiento que comprende el polímero es la capa exterior.

【0044】

Por otro lado, cuando los antes mencionados se usan "(1) los gránulos finos que tienen capa de recubrimiento entérico sobre los gránulos centrales" en el cual la capa de recubrimiento entérico comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, "los gránulos finos" que muestran una ruptura suprimida durante la formación del comprimido pueden obtenerse incluso sin formación de una cubierta con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% luego de obtener los gránulos finos entéricos.

Por ejemplo, cuando el polímero mencionado con anterioridad que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% se usa solo, puede usarse una mezcla del polímero y otro polímero entérico.

Ejemplos de otro polímero entérico incluyen bases poliméricas entéricas acuosas tales como hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, ácido metacrílico - como copolímero [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; fabricado por Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), POLIQUID PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industry) y similares], carboximetil etilcelulosa, laca y similares, y similares. En particular, a ácido metacrílico - como copolímero es preferible.

Una realización preferible para lograr el efecto de la

presente invención con los gránulos finos entéricos sin el recubrimiento polimérico es el uso de un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% en la capa de recubrimiento entérico en una proporción de 1 - 100% en peso, con preferencia 5 - 80% en peso, con relación a los gránulos centrales que comprenden un principio activo para uso farmacéutico.

A la realización preferida de una mezcla con otros polímeros entéricos es un polímero mixto de un ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y un ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero.

Una relación de mezclado preferible del ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y el ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero es 50 - 100:50 - 0, con preferencia 85 - 100:15 - 0, en una relación en peso.

La capa de recubrimiento entérico puede contener un plastificador. Como el plastificador, pueden mencionarse citrato de trietilo, polietilenglicol, dietil ftalato, triacetina, glicerol, éster de ácido graso de glicerol, aceite de sésamo, aceite de ricino y similares, dando preferencia al citrato de trietilo.

El contenido del plastificador en la capa de película entérica es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso, con preferencia alrededor de 3 - alrededor de 15% en peso, con mayor preferencia alrededor de 5 - alrededor de 12% en peso, del peso del contenido sólido del polímero.

【0045】

Los gránulos finos entéricos pueden además formar una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua (manitol y similares), sin importar si tienen o no una cubierta con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de

alrededor de 100 - alrededor de 700%. Cuando se agrega dicho alcohol azucarado soluble en agua, (I) dado que se usa manitol como un aditivo de preparación distinto de los gránulos finos, la afinidad con los gránulos finos puede potenciarse, y (II) puede prevenirse la coagulación de gránulos finos.

【0046】

En un intento por lograr una elevación más rápida de la concentración en sangre luego de la administración, la expresión temprana de eficacia, la concentración efectiva terapéuticamente prolongada durante un tiempo prolongado, reducida frecuencia de administración, un tratamiento efectivo con una dosis pequeña, y reducción de efectos colaterales causados por la elevación de la concentración en sangre, la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención puede contener dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases) de gránulos finos con diferentes velocidades de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

【0047】

El tamaño de los gránulos finos en la presente invención es de alrededor de 500 μm o menor, con preferencia alrededor de 400 μm o menor (por ej., alrededor de 100 μm - alrededor de 500 μm , con preferencia alrededor de 100 μm - alrededor de 400 μm). Usando dos o más clases de gránulos finos con diferentes velocidades de liberación, una preparación que controla la liberación de un principio activo para uso farmacéutico a partir de los gránulos finos en forma continua o de un modo tipo pulsos también puede diseñarse. Los gránulos finos con diferentes velocidades de liberación de un principio activo para uso farmacéutico puede contener el mismo principio activo desde el punto de vista farmacéutico, o puede producirse un agente combinado que comprende otro principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

【0048】

Es decir, la presente invención brinda una preparación sólida de desintegración oral que comprende una combinación de (1) los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% y (2) los gránulos finos con diferente velocidad de liberación de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1).

【0049】

Por ejemplo, la preparación de la presente invención es, por ejemplo, una preparación sólida de desintegración oral que comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% y (2) los gránulos finos B con diferente velocidad de liberación de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1). Mientras que esta preparación se explica en detalle como una realización, la preparación no se limita a lo anterior.

Los gránulos finos A son los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, como se mencionó con anterioridad. Con preferencia, la capa de recubrimiento mencionada con anterioridad es la capa exterior de gránulos finos A. Cuando se desea, una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua (manitol y

similares) también puede formarse.

【0050】

Una realización de gránulos finos B en la preparación mencionada con anterioridad de la presente invención se muestra a continuación.

El tamaño de partículas promedio de los gránulos finos B en la presente invención es de alrededor de 500 μm o menor, con preferencia alrededor de 400 μm o menor (por ej., alrededor de 100 μm - alrededor de 500 μm , con preferencia alrededor de 100 μm - alrededor de 400 μm), con el fin de evitar la textura áspera o de polvo durante la administración de la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención.

【0051】

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico en los gránulos finos B está incluido, por ejemplo, en una proporción de 1 - 50 partes en peso, con preferencia 2 - 20 partes en peso, por el peso de 100 partes en peso de los gránulos finos B.

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico en los gránulos finos A y los gránulos finos B en la preparación de la presente invención pueden ser iguales. En este caso, la relación en peso del principio activo desde el punto de vista farmacéutico es 1:10 - 10:1.

【0052】

Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido, tales como PPI y similares, una sal inorgánica alcalina se agrega con preferencia para estabilizar el principio activo desde el punto de vista farmacéutico en la preparación. Ejemplos de sal inorgánica alcalina incluyen aquellos similares a los gránulos finos A.

La cantidad de la sal inorgánica alcalina que se usará se determina de un modo apropiado de acuerdo con la clase

de la sal inorgánica alcalina, y es, por ejemplo, 0,3 - 200% en peso, con preferencia 1 - 100% en peso, con mayor preferencia 10 - 50% en peso, con la mayor preferencia 20 - 40% en peso, con relación al principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

【0053】

Los gránulos finos B pueden comprender un núcleo con o sin un principio activo para uso farmacéutico. El núcleo es similar al vehículo inactivo que los gránulos finos A puede contener.

El núcleo se recubre con un principio activo para uso farmacéutico y similares, y pueden recubrirse por un método conocido per se para el fin de enmascarar el gusto y el olor, propiedad entérica o liberación prolongada. Ejemplos del agente de recubrimiento aquí incluyen una base polimérica entérica acuosa, tales como hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, ácido metacrílico - como copolímero [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; fabricado por Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), POLIQUID PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industry) y similares], ácido metacrílico-metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (por ej., Eudragit FS30D y similares), carboximetil etilcelulosa, laca y similares; sustancia de liberación prolongada tal como metacrilato - como copolímero [por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial) y similares] y similares; polímero soluble en agua; plastificadores tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, acetilación monoglicérido, triacetina, aceite de ricino y similares, y similares.

Estos también pueden usarse como una mezcla de una o más clases de lo anterior.

Ejemplos específicos de gránulos finos B en la presente invención incluyen una forma en la cual una capa

de recubrimiento entérico se forma en los gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico. La capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos B en la presente invención contiene una o más clases de bases poliméricas entéricas acuosas seleccionadas de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, carboximetil etilcelulosa y laca.

Como la capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos B, un polímero mixto de un ácido metacrílico - acrilato de etilo - como copolímero (por ej., Eudragit L30D-55) y un ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (por ej., Eudragit FS30D) es preferible. Una relación de mezclado preferible del ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y el ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero es 0 - 85:100 - 15, con preferencia 70 - 85:30 - 15, en una relación en peso.

Los gránulos finos B son con preferencia gránulos finos de liberación controlada que dependen del pH que comprenden un principio activo para uso farmacéutico recubierto con una película de liberación controlada que comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5. La película de liberación controlada se forma en general en los gránulos centrales a través de una capa de recubrimiento intermedia, y el contenido de la sustancia polimérica en la película de liberación controlada es de alrededor de 10 - alrededor de 70% en peso, con preferencia alrededor de 15 - alrededor de 65% en peso, con mayor preferencia alrededor de 20 - alrededor de 60% en peso, con relación a gránulos finos recubiertos con la capa de recubrimiento intermedio. Al controlar el contenido de la sustancia polimérica, la capacidad de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico de dichos gránulos finos B puede

controlarse y, como resultado, puede liberarse más rápidamente que los gránulos finos A.

La capa de recubrimiento entérico de gránulos finos B puede contener una sustancia polimérica que se disuelve generalmente a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0. Como resultado, el gránulo fino B se libera más rápidamente que los gránulos finos A.

La capa de recubrimiento entérico se forma con preferencia usando una base polimérica entérica acuosa y un sustrato de liberación prolongada y, donde sea necesario, un plastificador y similares en combinación.

Se prefieren como una base polimérica entérica acuosa ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato y carboximetil etilcelulosa.

La capa de recubrimiento entérico de gránulos finos B en la presente invención puede contener un sustrato de liberación prolongada. El sustrato de liberación prolongada es con preferencia un metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero o etilcelulosa.

La cantidad del sustrato de liberación prolongada antes mencionado que se usará es de alrededor de 5 - alrededor de 30 partes en peso, con preferencia alrededor de 5 - alrededor de 15 partes en peso, por 100 partes en peso de la base polimérica entérica acuosa.

【0054】

Los gránulos finos B también pueden producirse por un método de granulación conocido, como en el caso de gránulos finos A.

El "método de granulación" incluye, por ejemplo, método de granulación rotativa (por ej., granulación por rodillo centrífugo, etc.), granulación con lecho fluidificado (por ej., granulación con lecho fluidificado rotativo, granulación fluidificada, etc.), granulación con agitación y similares. Entre otros, se prefiere el método

de granulación con lecho fluidificado, se prefiere más la granulación rotativa con lecho fluidificado.

Un ejemplo concreto del "método de granulación rotativa" incluye un método que utiliza "aparato CF" fabricado por Freund Corporation y similares. Ejemplos concretos del "método de granulación rotativa con lecho fluidificado" incluyen métodos que usan "SPIR-A-FLOW", "multi plex" fabricado por Powrex Corporation, "New-Marumerizer" fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd., y similares. El método para asperjar la mezcla puede seleccionarse en forma apropiada de acuerdo con la clase de granulador, y puede ser, por ejemplo, cualquiera de un método de aspersión superior, un método de aspersión inferior, un método de aspersión tangencial, y similares. Entre otros, se prefiere un método de aspersión tangencial.

【0055】

Más específicamente, por ejemplo, usando el método de producción (método de recubrimiento) descrito en JP-A-5-092918, y por un método de recubrimiento de un núcleo que comprende celulosa cristalina y lactosa con un principio activo para uso farmacéutico (por ej., un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido) y, donde sea necesario, una sal inorgánica alcalina, un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un polímero soluble en agua y similares, pueden obtenerse gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

Como la sal inorgánica alcalina, aglutinante, lubricante y excipiente, se usan aquellos mencionados con anterioridad y similares.

【0056】

Mientras que el núcleo puede contener un principio activo para uso farmacéutico, dado que una capa de recubrimiento que comprende un principio activo para uso farmacéutico puede controlar la capacidad de liberación del

principio activo desde el punto de vista farmacéutico, el núcleo puede no contener un principio activo para uso farmacéutico.

El núcleo es con preferencia tan uniformemente esférico como sea posible para minimizar la variación de la cantidad de recubrimiento.

La proporción de la capa de recubrimiento al núcleo puede seleccionarse del rango que permita el control de la propiedad de disolución del principio activo desde el punto de vista farmacéutico y el tamaño del gránulo de la composición es, por ejemplo, generalmente alrededor de 50 - alrededor de 400 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo.

La capa de recubrimiento puede formarse por una pluralidad de capas de recubrimiento. Una combinación de varias capas de recubrimiento, tales como una capa de recubrimiento libre de un principio activo para uso farmacéutico, capa de recubrimiento para base, capa de recubrimiento entérico y similares, que constituyen las capas de recubrimiento diferentes pueden seleccionarse en forma apropiada.

Para recubrimiento del núcleo, por ejemplo, se usa una mezcla del principio activo desde el punto de vista farmacéutico mencionado con anterioridad y polímero soluble en agua. La mezcla puede ser una solución o una dispersión, que puede prepararse usando agua o un solvente orgánico tal como etanol y similares, o una mezcla de los anteriores.

Mientras que la concentración ~~del~~ polímero del polímero soluble en agua en la mezcla varía dependiendo de la proporción del principio activo desde el punto de vista farmacéutico y el aditivo, es generalmente alrededor de 0,1 - alrededor de 50% en peso, con preferencia alrededor de 0,5 - alrededor de 10% en peso, para mantener la fuerza de unión del principio activo desde el punto de vista farmacéutico al núcleo, como también mantener la viscosidad de la mezcla para evitar una reducción de la maleabilidad.

【0057】

Cuando la capa de recubrimiento comprende una pluralidad de capas, la concentración del principio activo farmacéutico en cada capa puede cambiarse en forma consecutiva o gradualmente seleccionando el contenido del polímero soluble en agua o el grado de viscosidad de una mezcla o recubriendo sucesivamente usando mezclas que son diferentes en las proporciones del principio activo farmacéutico y los otros aditivos en las ~~la~~ mezclas. En este caso, el recubrimiento puede realizarse usando una mezcla que comprende el polímero soluble en agua en una cantidad a partir del rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 50% en peso, en tanto las capas de recubrimiento en total contienen alrededor de 0,1 a alrededor de 50% en peso del polímero soluble en agua. Además, la capa de recubrimiento que comprende una pluralidad de capas puede comprender capas de película inerte formadas por un método de manera tal que una capa de película puede bloquear cada capa que comprende el principio activo farmacéutico.

Cuando se usan dos o más clases de principio activo farmacéutico que son incompatibles, el núcleo puede recubrirse con cada mezcla de cada principio activo farmacéutico juntos o por separado.

El núcleo recubierto se seca, y luego se pasa a través de un tamiz para obtener un gránulo que forma el núcleo que tiene un tamaño de partículas uniforme. La forma del gránulo que forma el núcleo usualmente corresponde al núcleo, y de este modo, puede obtenerse una composición casi esférica. Como tamiz, por ejemplo, puede usarse un tamiz redondo No. 50 (300 μm). El gránulo que forma el núcleo se obtiene seleccionando de partículas que pasan a través del tamiz redondo No. 50.

【0058】

El gránulo fino mencionado con anterioridad se produce recubriendo un gránulo que forma el núcleo con una capa de

recubrimiento entérico para el fin de proteger el principio activo farmacéutico o impartir disolución entérica, de acuerdo con el mismo modo que el método de granulación mencionado con anterioridad. Si es necesario, el gránulo fino puede recubrirse en forma adicional con un alcohol azucarado soluble en agua (con preferencia manitol). Cuando se recubre con un alcohol azucarado soluble en agua, la potencia de un comprimido de desintegración oral que comprende los gránulos finos se mejora.

La capa de recubrimiento entérico comprende, por ejemplo, una combinación de la base polimérica entérica acuosa, la base de liberación prolongada, el plastificador y similares como se describió con anterioridad, y es con preferencia una capa que tiene un espesor de alrededor de 20 hasta alrededor de 70 μm , con preferencia alrededor de 30 hasta alrededor de 50 μm y recubriendo la superficie completa de una composición que comprende el principio activo farmacéutico. Por lo tanto, cuando el diámetro de partículas de la composición es menor, el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos enteros es superior. En el gránulo fino de la presente invención, la capa de recubrimiento entérico es de alrededor de 30 hasta alrededor de 70% en peso, con preferencia alrededor de 50 hasta alrededor de 70% en peso de los gránulos finos enteros.

La capa de recubrimiento entérico puede estar formada por una pluralidad de capas (por ej., 2 a 3 capas). Un ejemplo de un método de recubrimiento comprende recubrir una composición con una capa de recubrimiento entérico que comprende polietilenglicol, con una capa de recubrimiento entérico que comprende citrato de trietilo, y luego con una capa de recubrimiento entérico que comprende polietilenglicol.

【0059】

La capa exterior de gránulos finos B también puede recubrirse con una capa de recubrimiento que comprende un

polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, como en el caso de gránulos finos A. La capa exterior puede recubrirse con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% por un método similar al de los gránulos finos A mencionados con anterioridad.

【0060】

La preparación sólida (por ej. comprimido) de la presente invención puede producirse de acuerdo con un método convencional en el campo farmacéutico.

Dichos métodos incluyen, por ejemplo, un método que comprende mezclar los gránulos finos mencionados con anterioridad (los gránulos finos individuales, o 2 - 3 clases de gránulos finos tales como los gránulos finos mencionados con anterioridad A y los gránulos finos B y similares) y los "aditivos", y moldeando, si es necesario, seguido de secado. Se menciona concretamente un método que comprende mezclado de los gránulos finos y los aditivos, si es necesario con el agua, y moldeado, si es necesario seguido de secado.

El "procedimiento de mezclado" puede llevarse a cabo por cualquier técnica de mezclado convencional tales como mezcla, tejido, granulación, etc. El "procedimiento de mezclado" anterior se lleva a cabo, por ejemplo, usando un aparato tal como Vertical Granulator GV10 (fabricado por Powrex Corporation), Universal Kneader (fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), recubridor de lecho fluidificado LAB-1 y FD-3S (fabricado por Powrex Corporation), mezclador de forma V, mezclador con movimiento, y similares.

Un método de producción por formación de comprimidos en húmedo es con preferencia el método descrito en JP-A-5-271054 y similares. También pueden producirse por secado luego de la humidificación. El método es con preferencia

el método descrito en JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 y similares. Es decir, es efectivo para potenciar la dureza por humidificación antes o después de la formación de comprimidos y secado posterior.

Cuando la preparación sólida es un comprimido, por ejemplo, el "moldeado" puede realizarse por punción a una presión de alrededor de 0,5 - alrededor de 3 toneladas/cm², con preferencia alrededor de 1 - alrededor de 2 ton/cm² y usando una máquina formadora de comprimidos con punzón simple (fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), máquina de formación de comprimidos por rotación (fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) y similares.

El "secado" puede realizarse por cualquier método usado generalmente para secar preparaciones, tales como secado al vacío, secado en lecho fluidificado y similares.

Como el aditivo que se mezclará con los gránulos finos, por ejemplo, pueden usarse alcohol azucarado soluble en agua, celulosa cristalina o L-HPC. La preparación sólida de desintegración oral para administración oral puede producirse agregando en forma adicional y mezclando un aglutinante, un acidulante, un efervescente, un edulcorante artificial, un sabor, un lubricante, un colorante, un agente estabilizante, un excipiente, un desintegrante, y similares, y luego moldeando por compresión la mezcla. En forma alternativa, una dispersión del principio activo farmacéutico en agua puede colocarse en el molde (por ej., bolsillo moldeado de PTP), secarse con un liofilizador o un secador con circulación y luego sellarse con calor para obtener un comprimido moldeado.

El término "alcohol azucarado soluble en agua" significa un alcohol azucarado que requiere menos de 30 ml de agua para disolución dentro de alrededor de 30 minutos cuando 1 g del alcohol azucarado se agrega a agua y se agita fuertemente a 20°C durante 30 segundos cada 5 minutos.

Ejemplos del "alcohol azucarado soluble en agua" incluyen manitol, sorbitol, maltitol, un almidón hidrolizado como hidrolisato, xilitol, palatinosa reducida,

eritritol, y similares. Ejemplos preferibles del "alcohol azucarado soluble en agua" incluyen manitol, xilitol y eritritol. El alcohol azucarado soluble en agua puede ser una mezcla de dos o más clases de ellos en una relación apropiada. El eritritol se usa convencionalmente por fermentación de glucosa como materia prima con levadura o similares. En la presente invención, se usa eritritol que tiene un tamaño de partículas de malla 50 o menos. El eritritol se encuentra disponible en el mercado (Nikken Chemicals Co., Ltd., etc.).

La cantidad del "alcohol azucarado soluble en agua" es usualmente alrededor de 3 hasta alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 30 partes en peso en base a 100 partes en peso de una preparación total.

La "celulosa cristalina" puede obtenerse por despolimerización parcial de α -celulosa seguido de purificación. La "celulosa cristalina" también incluye celulosa microcristalina. Ejemplos específicos de celulosa cristalina incluyen Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina/carmelosa sódica) y similares. Se prefiere el llamado Avicel altamente compatible incluyendo Ceolus KG 801 y Ceolus KG 802. Estas celulosas cristalinas pueden usarse solas, o dos o más clases pueden usarse en combinación. Estas celulosas cristalinas se encuentran disponibles en el mercado (Asahi Kasei Corporation).

La celulosa cristalina puede incorporarse en una cantidad de alrededor de 3 hasta alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 40 partes en peso, con la mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 20 partes en peso en 100 partes en peso de una preparación total.

Como la "hidroxipropilcelulosa de baja sustitución", LH-11, LH-21, LH-22, LH-B1, LH-31, LH-32, LH-33 y similares pueden mencionarse. Estas hidroxipropilcelulosas bajas

sustituidas pueden obtenerse como productos comercialmente disponibles [fabricados por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.].

La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede agregarse en una proporción de alrededor de 1 - alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 3 - alrededor de 40 partes en peso, con la mayor preferencia, alrededor de 3 - alrededor de 20 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación completa.

El L-HPC que tiene un contenido del grupo HPC de 5,0 - 7,0% en peso o 7,0 - 9,9% que se usará como un aditivo distinto de los gránulos finos se agrega en una proporción de generalmente alrededor de 1 - alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 1 - alrededor de 40 partes en peso, con mayor preferencia alrededor de 1 - alrededor de 20 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación completa, para producir suficiente propiedad de desintegración en la cavidad oral y suficiente potencia de la preparación.

Ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, HPMC, celulosa cristalina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, goma arábica en polvo, gelatina, pullulan, y similares. Dos o más clases de estos aglutinantes pueden usarse como una mezcla en una proporción apropiada. Cuando se usa celulosa cristalina como aglutinante, puede obtenerse una preparación sólida que tiene una potencia superior y mantiene una excelente propiedad de desintegración rápida en la cavidad oral. La celulosa cristalina puede obtenerse por eliminación parcial de polímeros de α -celulosa seguido de purificación. La "celulosa cristalina" también incluye una celulosa denominada celulosa microcristalina. Ejemplos específicos del celulosa cristalina incluyen Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-A591NF (celulosa cristalina/croscarmelosa sódica), Avicel RC-591 (celulosa cristalina/croscarmelosa sódica) y similares. Se prefiere la llamada celulosa cristalina altamente compatible incluyendo Ceolus KG 801 y

Ceolus KG 802. Estas celulosas cristalinas pueden usarse solas, o dos o más clases pueden usarse en combinación. Estas celulosas cristalinas se encuentran disponibles en el mercado (Asahi Kasei Corporation). En el caso de una preparación sólida que no comprende los gránulos finos, la celulosa cristalina se usa en una cantidad de por ejemplo alrededor de 1 a alrededor de 50 partes en peso, con preferencia de alrededor de 2 hasta alrededor de 40 partes en peso, con mayor preferencia alrededor de 2 hasta alrededor de 20 partes en peso en base a 100 partes en peso de la preparación total.

Ejemplos del acidulante incluyen ácido cítrico (ácido cítrico anhidro), ácido tartárico, ácido málico, y similares.

Ejemplos del agente efervescente incluye bicarbonato de sodio y similares.

Ejemplos del edulcorante artificial incluye sacarina sódica, dipotasio glicirrhizinato, aspartamo, sucralosa, acesulfamo-K, stevia, taumatina y similares.

El sabor puede ser sintético o natural, y ejemplos de los anteriores incluyen limón, lima limón, naranja, mentol, frutilla y similares.

Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, un éster del ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, y similares. Cuando se usa polietilenglicol como lubricante, puede obtenerse una preparación sólida estable en la cual la degradación con el tiempo de un principio activo para uso farmacéutico se suprime. En este caso, el polietilenglicol se usa en una cantidad de por ejemplo alrededor de 0,01 a alrededor de 10 partes en peso, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 partes en peso en base a 100 partes en peso de la preparación total.

Ejemplos del colorante incluyen tinturas comestibles tales como Amarillo alimenticio No. 5, Rojo alimenticio No. 2, y Azul alimenticio No. 2; un colorante lago comestible, óxido de hierro y similares.

Ejemplos del agente estabilizante incluyen una sustancia alcalina en el caso de un principio activo alcalino desde el punto de vista farmacéutico, y una sustancia ácida en el caso de un principio activo ácido desde el punto de vista farmacéutico.

Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanco, D-manitol (β -D-manitol, etc.), almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, óxido de titanio y similares.

Ejemplos del desintegrante incluyen los llamados súper desintegrantes tales como crospovidona [fabricado por ISP Inc. (USA), o BASF (Germany)], croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Kasei Corporation) y carmelosa de calcio (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.); hidroxipropil celulosa, L=HPC; carboximetil almidón de sodio (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.); almidón de maíz, y similares. Entre ellos, con preferencia se usa crospovidona. Dos o más clases de estos desintegrantes pueden usarse como una mezcla en una proporción apropiada.

La crospovidona puede ser un polímero entrecruzado denominado 1-etenil-2-pirrolidinona homopolímero, incluyendo polivinil polipirrolidona (PVPP) y 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímeros, y usualmente, se usa la crospovidona que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Ejemplos específicos de crospovidona de uso comercial incluyen povidona entrecruzada, Kollidon CL [fabricado por BASF (Germany)], Poliplasdone XL, Poliplasdone XL-10, INF-10 [fabricado por ISP Inc. (USA)], polivinilpirrolidona, PVPP, 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímeros y similares.

Estos desintegrantes pueden usarse solos, o pueden usarse dos o más clases de ellos en combinación. Por ejemplo, la crospovidona puede usarse sola o en combinación con otros desintegrantes.

El desintegrante se usa en una cantidad de por ejemplo alrededor de 0,1 a alrededor de 20 partes en peso, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 10 partes en peso, con mayor preferencia alrededor de 3 hasta alrededor

de 7 partes en peso en base a 100 partes en peso de una preparación total.

Con preferencia, la preparación de la presente invención no contiene un agente neutralizante ácido.

【0061】

El material de partida en polvo y gránulos pueden punzarse a temperatura ambiente, o pueden realizarse comprimidos por calor a una temperatura no inferior a la temperatura ambiente (alrededor de 25 - alrededor de 40°C). En la presente memoria descriptiva, la "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura en la habitación donde se realiza el comprimido en la producción de comprimidos generales, la cual es generalmente alrededor de 20 - alrededor de 25°C.

La preparación sólida de la presente invención comprende los gránulos finos que con preferencia tienen un tamaño de gránulo promedio de alrededor de 500 μm o menor, y la preparación sólida pueden producirse punzando los gránulos finos que tienen un tamaño de gránulo promedio de alrededor de 500 μm o menor.

【0062】

La forma de dosificación de la preparación de la presente invención es con preferencia a comprimido (un comprimido de desintegración oral, un comprimido de desintegración en agua). En particular se prefiere un comprimido que se desintegra rápidamente en la cavidad oral.

Los comprimidos tales como el comprimido de desintegración oral y similares tiene un diámetro de alrededor de 6,5 - alrededor de 20 mm, con preferencia alrededor de 8 - alrededor de 14 mm, para facilitar la manipulación para administración.

En el caso de una preparación que comprende dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases) de gránulos finos que tienen diferentes velocidades de liberación del principio

activo desde el punto de vista farmacéutico, los contenidos de cada uno de los gránulos finos y otros aditivos no se limitan en particular en tanto su tamaño permita la fácil ingestión.

La preparación sólida de la presente invención que comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, y (2) los gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1) pueden además comprender un aditivo. En este caso, una preparación que comprende alrededor de 10 - alrededor de 50% en peso de gránulos finos A, alrededor de 10 - alrededor de 30% en peso de gránulos finos B y alrededor de 20 - alrededor de 80% en peso de un aditivo, con relación a la preparación completa es preferible.

Como el aditivo que se usará para la preparación sólida mencionada con anterioridad que comprende los gránulos finos A y los gránulos finos B, pueden mencionarse aquellos mencionados con anterioridad. En particular, un alcohol azucarado soluble en agua, un desintegrante y similares se usan con preferencia. La definición, ejemplos específicos, contenido y similares del alcohol azucarado soluble en agua y desintegrante se mencionan con anterioridad.

El peso total de la preparación sólida de la presente invención es de alrededor de 1000 mg o menor, con preferencia alrededor de 300 - alrededor de 900 mg, cuando 30 mg de un principio activo para uso farmacéutico está incluido.

【0063】

El tiempo de desintegración oral (un tiempo hasta que una preparación sólida se desintegre completamente con

saliva sola en la cavidad oral de un adulto sano, hombre o mujer) de la preparación de la presente invención es usualmente dentro de alrededor de 90 segundos, con preferencia dentro de alrededor de 1 minute, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 50 segundos, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 40 segundos, en particular con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 35 segundos.

El tiempo de desintegración en agua de la preparación de la presente invención es usualmente dentro de alrededor de 90 segundos, con preferencia dentro de alrededor de 1 minuto, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 40 segundos, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 30 segundos, en particular con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 25 segundos.

La potencia (un valor medido con un probador de dureza del comprimido) de la preparación de la presente invención es usualmente alrededor de 10 N hasta alrededor de 150 N (alrededor de 1 kg hasta alrededor de 15 kg).

La preparación sólida de la presente invención se administra sin agua o junto con el agua. Ejemplos de un método de administración incluyen (1) un método que comprende mantener la preparación de la presente invención en la boca y no tragar la preparación como esta, y luego disolver o desintegrar la preparación con una cantidad menor de agua o con saliva en la cavidad oral sin agua y (2) un método que comprende tragar una preparación como esta con el agua. En forma alternativa, el comprimido de la presente invención puede disolverse o desintegrarse con el agua, y luego administrarse.

【0064】

Una dosis de la preparación sólida varía dependiendo de un principio activo para uso farmacéutico, un sujeto que lo recibirá, la clase de una enfermedad y similares, y puede seleccionarse de un rango tal que la dosis de un principio activo para uso farmacéutico puede ser una

cantidad efectiva.

Por ejemplo, cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es lansoprazol, la preparación sólida de la presente invención es útil para tratamiento y prevención de una úlcera péptica (por ej., úlcera estomacal, úlcera duodenal, úlcera anastomómica, síndrome de Zollinger-Ellinson, etc.), gastritis, esofagitis con reflujo, Enfermedad sintomática de Reflujo Esofágico (GERD sintomática) y similares; eliminación o asistencia en la eliminación de *H. pylori*; supresión de sangrados del tracto gastrointestinal superior causados por úlcera péptica, úlcera por estrés agudo o gastritis hemorrágica; la supresión del sangrado del tracto gastrointestinal superior causado por estrés invasivo (estrés causado por una cirugía mayor que requiere control central luego de la operación, o trastorno cerebro vascular, traumatismo de cráneo, insuficiencia de múltiples órganos o acidez extensiva que requiere cuidado intensivo); tratamiento y prevención de una úlcera causada por un agente anti-inflamatorio no esteroide; tratamiento y prevención de hiperacidez gástrica y una úlcera causada por estrés post-operatorio; administración antes de la anestesia y similares. La dosis de la preparación de la preparación es de alrededor de 0,5 hasta alrededor de 1500 mg/día, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 500 mg/día, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 150 mg/día por adulto (60 kg de peso corporal) de lansoprazol o isómeros ópticos. Lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas puede usarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (agente antitumoral, agente antibacteriano etc.). En particular, un uso combinado con un agente antibacteriano seleccionado de antibióticos con eritromicina (por ej., claritromicina etc.), antibióticos con penicilina (por ej., amoxicilina etc.) y compuestos imidazol (por ej., metronidazol etc.) produce un efecto superior para erradicación del *H. pylori*.

【0065】

Cuando un PPI tal como lansoprazol, una de sus formas ópticamente activas y similares se usa como un principio activo para uso farmacéutico para la preparación de la presente invención, se desea una preparación capaz de liberación controlada para lograr un pH promedio en el estómago a 0,5 hr luego de la administración de no menos de 4, y pH 4 o más mantenida durante 14 horas o más.

La preparación de la presente invención es, por ejemplo, una preparación que comprende R-lansoprazol o una de sus sales como un principio activo para uso farmacéutico, que alcanza la concentración de fármaco máxima en sangre en alrededor de 5 horas y mantiene la concentración de fármaco en sangre de 100 ng/mL o superior durante alrededor de 4 horas o más, cuando 30 mg del principio activo desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía oral.

【0066】

Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es voglibosa, la preparación de la presente invención es útil para el tratamiento y profilaxis de obesidad, adiposidad, hiperlipemia, diabetes y similares, y la dosis de la misma es, como voglibosa, alrededor de 0,01 - alrededor de 30 mg/día, con preferencia alrededor de 0,01 - alrededor de 10 mg/día, con mayor preferencia alrededor de 0,1 - alrededor de 3 mg/día, para un adulto (60 kg de peso corporal). El comprimido puede administrarse una vez por día o en 2 - 3 porciones por día.

【0067】

La presente invención provee un método de suprimir la ruptura de gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción

del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%. De acuerdo con este método, puede prevenirse un efecto reducido de enmascaramiento de sabor amargo del principio activo desde el punto de vista farmacéutico y una reducción de la resistencia al ácido debido a la ruptura de gránulos finos.

Ejemplos

【0068】

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a Ejemplos de Producción, Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales, que no se construyen como limitativos.

Los componentes usados en los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos fueron productos compatibles con la Japanese Pharmacopoeia 15th Edition. Salvo que se especifique de otro modo, % usado a continuación significa % en peso. En los siguientes Ejemplos y Ejemplos comparativos, el compuesto X es (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol. Las propiedades de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos se midieron por los siguientes métodos de prueba.

(1) prueba de dureza

La dureza del comprimido se midió usando un analizador de dureza del comprimido (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). La prueba se realizó 10 veces y su promedio se muestra.

(2) Análisis de desintegración en la cavidad oral

Se midió el tiempo necesario para que un comprimido se desintegre completamente en la cavidad oral con saliva sola. Cuatro sujetos realizaron la prueba y se muestra su promedio.

【0069】

Ejemplo de Producción 1

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada A se produjeron de la siguiente manera. Se disolvió Hipromelosa (TC-5EW, 60g) en agua purificada (780 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 30g) y carbonato de magnesio (60 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (180 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (971 g) de la solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (1110 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 150 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 37°C, presión de aire para aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 3 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos centrales con un tamaño de partículas de 150 µm - 500 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas

(Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	30 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hipromelosa	10 mg
total	85 mg

[0070]

Ejemplo de Producción 2

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 39,5 g) y manitol (39,5 g) en agua purificada (620,4 g), y dispersando óxido de titanio (11,3 g), talco (16,9 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 28,2 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (661 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (755,8 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (400 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 1, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 60°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,5 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 µm - 500 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio
farmacéuticamente activo (Ejemplo de Producción 1)

85 mg

hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	110 mg

【0071】

Ejemplo de Producción 3

Producción de los gránulos finos entéricos

Copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico (Eudragit S100, fabricado por Evonik Roehm) (184,8 g) y citrato de trietilo (37,2 g) se disolvieron en una mezcla de agua purificada (283,2 g) y etanol anhidro (2545 g), y talco (92,4 g) se dispersó en la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (2749 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3142,6 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (220 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 2, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada que se disuelve en un modo que depende del pH (principio activo desde el punto de vista farmacéutico se libera en el entorno de cierto pH o superior). Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos

finos entéricos con un tamaño de partículas de 150 μm - 500 μm .

[Composición de los gránulos finos entéricos (240,9 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 2)	110 mg
--------------------------------------	--------

copolímero metil metacrilato-ácido metacrílico	77 mg
--	-------

talco	38,5
-------	------

mg

citrato de trietilo	15,4 mg
---------------------	---------

total	240,9
-------	-------

mg

【0072】

Ejemplo de Producción 4

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (190 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (1,84 g), monostearato de glicerol (4,6 g) y citrato de trietilo (4,6 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (307 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (116 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (508,04 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (200 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 3, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 32°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y

se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con polímero con un tamaño de partículas de 150 μm - 500 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (267,87 mg)]

gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 3)	240,9
mg	
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	24,09
mg	
polisorbato 80	0,48
mg	
monostearato de glicerol	1,2 mg
citrato de trietilo	1,2 mg
total	267,87 mg

【0073】

Ejemplo de Producción 5

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (414 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 60 g), celulosa cristalina (60 g) y crospovidona (30 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (24 g) en agua purificada (136 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (573 g).

【0074】

Ejemplo 1

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (54,0 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 4, el polvo granulado - componente de la capa externa (58,8 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 5 y estearato de magnesio (1,2 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (114 g) se formó en comprimidos usando

Autograph (nombre comercial, fabricado por SHIMADZU Corporation) (565,5 mg/comprimido, un punzón de 13 mm ϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (565,5 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0075】

Ejemplo de Producción 6

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (190 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (1,68 g), monostearato de glicerol (4,2 g) y citrato de trietilo (8,4 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (280 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (121 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (484,28 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (200 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 3, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 32°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con polímero con un tamaño de partículas de 150 μ m - 500 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (269,08 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 3)	240,9
mg	
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	24,09 mg
polisorbato 80	0,48 mg
monostearato de glicerol	1,2 mg
citrato de trietilo	2,41 mg
total	269,08 mg

【0076】

Ejemplo 2

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (54,0g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, el polvo granulado - componente de la capa externa (58,8g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 5 y estearato de magnesio (1,2g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (568,0mg) se formó en comprimidos usando Autograph(nombre comercial, fabricado por SHIMADZU Corporation) (568,0mg/comprimido, un punzón de 13 mmφ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (568,0mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0077】

Ejemplo de Producción 7

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada B se produjeron de la siguiente manera. Hidroxipropilcelulosa (HPC-L, 50 g) y manitol (37,5 g) se disolvió en agua purificada (640 g), talco (37,5 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32W, 25g) y carbonato de magnesio (50 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (75 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para

dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (793 g) de solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (915 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 130 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 40°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 6 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos centrales con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas

(Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	15 mg
manitol	7,5 mg
talco	7,5 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hidroxipropilcelulosa	10 mg
total	85 mg

【0078】

Ejemplo de Producción 8

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 7 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de

recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (tipo de sustitución 2910, 16,8 g) y manitol (16,8 g) en agua purificada (540 g), y dispersando óxido de titanio (7,2 g), talco (7,2 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32W, 12 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (170 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 7, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 60°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,5 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio farmacéuticamente activo (Ejemplo de Producción 7)	85 mg
hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	110 mg

【0079】

Ejemplo de Producción 9

Producción de los gránulos finos entéricos

Monostearato de glicerol (2,4 g), polisorbato 80 (0,72 g) y óxido de hierro (0,05 g) se agregó a agua purificada (73,7 g), y la mezcla se calentó en un homomezclador (T. K. AUTOHOMOMIXER, fabricado por Tokushu Kika Kogyo) hasta 70°C, y se enfrió hasta la temperatura ambiente para dar una emulsión de monostearato de glicerol. Se disolvieron Macrogol 6000 (4,08 g) y ácido cítrico (0,05 g) en agua purificada (50 g), y se agregaron ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (122,08 g) y metil metacrilato-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm) (13,6 g). Una emulsión de monostearato de glicerol se agregó a la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (111,1 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (266,68 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 8, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (130 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 8)	110 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	15,26 mg
metil metacrilato-etil acrilato - como copolímero	1,7 mg
macrogol 6000	1,7 mg
monostearato de glicerol	1,0 mg
polisorbato 80	0,3 mg
ácido cítrico	0,02 mg
óxido de hierro	0,02 mg
total	130 mg

【0080】

Ejemplo de Producción 10

Producción de los gránulos finos entéricos

Monostearato de glicerol (14,4 g), polisorbato 80 (4,32 g) y óxido de hierro (0,29 g) se agregó a agua purificada (470 g), y la mezcla se calentó en un homogeneizador (T.K. AUTOHOMOMIXER, fabricado por Tokushu Kika Kogyo) hasta 70°C, y se enfrió hasta temperatura ambiente para dar una emulsión de monostearato de glicerol. Se disolvieron citrato de trietilo (44,88 g) y ácido cítrico (0,12 g) en agua purificada (319,4 g), y se agregaron ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (672 g) y metil metacrilato-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm) (74,64 g). Una emulsión de monostearato de glicerol se agregó a la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (666,7 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1600,05 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (130 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 9, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersion

alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (250 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 9)	130 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	84 mg
metil metacrilato-etil acrilato - como copolímero	9,33 mg
citrato de trietilo	18,7 mg
monostearato de glicerol	6,0 mg
polisorbato 80	1,8 mg
ácido cítrico	0,05 mg
óxido de hierro	0,12 mg
total	250 mg

[0081]

Ejemplo de Producción 11

Producción de los gránulos finos entéricos

Se agregó Monostearato de glicerol (1,2 g), polisorbato 80 (0,36 g) y óxido de hierro (0,02 g) a agua purificada (36,8 g), y la mezcla se calentó en un homomezclador (T.K. AUTOHOMOMIXER, fabricado por Tokushu Kika Kogyo) hasta 70°C, y se enfrió hasta temperatura ambiente para dar una emulsión de monostearato de glicerol. Se disolvieron Macrogol 6000 (2,04 g) y ácido cítrico (0,02 g) en agua purificada (25 g), y se agregaron ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (61,04 g) y metil metacrilato-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm)

(6,8 g). Una emulsión de monostearato de glicerol se agregó a la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (55,53 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (133,28 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (250 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 10, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (260 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 10)	250 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	7,63 mg
metil metacrilato-etil acrilato - como copolímero	0,85 mg
macrogol 6000	0,85 mg
monostearato de glicerol	0,5 mg
polisorbato 80	0,15 mg
ácido cítrico	0,01 mg
óxido de hierro	0,01 mg
total	260 mg

【0082】

Ejemplo de Producción 12

Producción de los gránulos finos entéricos recubiertos con manitol

Se disolvió Manitol (24 g) en agua purificada (216 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (100 g) de la solución de recubrimiento

mencionada con anterioridad (240 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (260 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 11, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 40°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm², calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 3,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Se aplicó recubrimiento de manitol. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar la capa exterior de gránulos finos recubiertos con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de los gránulos finos entéricos recubiertos con manitol (270 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 11)	260 mg
manitol	10 mg
total	270 mg

【0083】

Ejemplo de Producción 13

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (401 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 60 g), celulosa cristalina (60 g) y crospovidona (30 g), ácido cítrico anhidro (6 g), aspartamo (6 g) y sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (0,9 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (24 g) en agua purificada (136 g) y se seca para dar una capa externa en polvo (588 g). Se agregó estearato de magnesio (12 g) en forma adicional, y la mezcla se mezcló en una bolsa para dar un polvo granulado - componente de la capa

externa (600 g).

【0084】

Ejemplo 3

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (200,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 4, los gránulos finos entéricos (135 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 12 y el polvo granulado - componente de la capa externa (373,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 13 se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. Una cantidad predeterminada (350 g) del polvo mixto obtenido (709,1 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (709,1 mg/comprimido, un punzón de 13 mm ϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (709,1mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0085】

Ejemplo 4

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (201,8g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, los gránulos finos entéricos (135 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 12 y el polvo granulado - componente de la capa externa (374,3g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 13 se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. Una cantidad predeterminada (350 g) de el polvo mixto obtenido (711,1g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (711,1mg/comprimido, un punzón de 13 mm de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (711,1mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0086】

Ejemplo Comparativo 1

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos entéricos (54,0 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3, el polvo granulado - componente de la capa externa (58,8 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 5 y estearato de magnesio (1,2 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (114 g) se formó en comprimidos usando Autograph (nombre comercial, fabricado por SHIMADZU Corporation) (508,7 mg /comprimido, un punzón de 13 mm ϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (508,7 mg) que contiene compuesto X (30 mg).

【0087】

Ejemplo Comparativo 2

Producción de preparación en cápsulas de los gránulos finos entéricos

Los gránulos finos entéricos (240,9 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3 se llenaron en una cápsula de HPMC para dar una cápsula que contiene 30 mg de compuesto X per capsule.

【0088】

Experimental Ejemplo 1

La dureza de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1, Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se midió con un medidor de dureza de comprimidos (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). De acuerdo con la prueba de disolución de la Japanese Pharmacopoeia, Method 2, se realizó una prueba de disolución usando HCl 0,1N (500 mL) a 100 rpm durante 2 hr. Los eluatos se recuperaron y se filtraron a través de un filtro de membrana de 0,45 μ m. La capacidad de absorción se midió y se calculó el índice de disolución

del fármaco en HCl 0,1N. Los resultados se muestran a continuación. La prueba de dureza se realizó 6 veces y la prueba de disolución se realizó 2 veces, y se muestran los valores promedio.

【0089】

【Tabla 1】

preparación	dureza (N)	índice de disolución (%)
Ejemplo Comparativo		
1	33	9,7
Ejemplo 1	57	3,7
Ejemplo 2	64	1,8

【0090】

Como resulta claro a partir de la Tabla 1, los comprimidos de Ejemplo 1 y Ejemplo 2 mostraron una dureza de comprimidos lo suficientemente alta comparado con el comprimido del Ejemplo Comparativo 1, y el índice de disolución fue bajo. Por lo tanto, se confirmó que la dureza del comprimido y la resistencia a los ácidos luego de la realización de los comprimidos se mejoraron por el recubrimiento de los gránulos finos entéricos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero.

【0091】

Experimental Ejemplo 2

La cápsula obtenida en el Ejemplo Comparativo 2, y los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se administraron por vía oral a perros beagle en ayunas a una dosis de 30 mg (cantidad equivalente a compuesto X). Luego de la administración, la concentración de compuesto X en plasma se midió a 1 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 10 hr y 12 hr después, y el área bajo la curva de concentración en

sangre-tiempo $[ABC(\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})]$ se calculó por la regla de trapecio. Además, la concentración máxima en sangre $[C_{\text{max}}(\mu\text{g}/\text{mL})]$ y el tiempo para mantener la concentración máxima en sangre $[T_{\text{max}}(\text{h})]$ también se midieron. Los resultados se muestran a continuación. En la Tabla, los valores se muestran un valor promedio $\pm$ SD.

【0092】

【Tabla 2】

Preparación	ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (h)
Ejemplo Comparativo			
2	$3,645\pm 0,180$	$1,328\pm 0,276$	$3,5\pm 1,0$
Ejemplo 1	$2,661\pm 1,144$	$0,959\pm 0,383$	$3,5\pm 1,0$
Ejemplo 2	$3,097\pm 1,285$	$1,097\pm 0,514$	$4,0\pm 0,0$

【0093】

Como resulta claro a partir de la Tabla 2, la capacidad de absorción de los comprimidos de Ejemplo 1 y Ejemplo 2 no se redujo marcadamente, cuando se compara con la cápsula del Ejemplo Comparativo 2.

A partir de los resultados del Experimental Ejemplo 1 y Experimental Ejemplo 2, se confirmó que la dureza y la resistencia a los ácidos del comprimido luego de la realización de comprimidos se mejoró, sin marcada reducción en la capacidad de absorción después de la administración oral, por recubrimiento de los gránulos finos entéricos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero.

【0094】

Ejemplo de Producción 14

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada A se produjeron de la

siguiente manera. Se disolvió Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) en agua purificada (4680 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (1080 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) del solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 945 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 50 min para dar gránulos centrales (2550 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas

(Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	30 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hidroxipropilcelulosa	10 mg
total	85 mg

【0095】

Ejemplo de Producción 15

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el

Ejemplo de Producción 14 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (3960 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (4050 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (4860 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 14, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 30 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo

para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 14) 85 mg

hipromelosa	7 mg
-------------	------

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
---	------

talco	3 mg
-------	------

óxido de titanio	3 mg
------------------	------

manitol	7 mg
---------	------

total

110 mg

【0096】

Ejemplo de Producción 16

Producción de los gránulos finos entéricos

Copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico (Eudragit S100, fabricado por Evonik Roehm) (832 g) y citrato de trietilo (166 g) se disolvieron en una mezcla de agua purificada (1272 g) y etanol anhidro (11451 g), y talco (416 g) se dispersó en la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (12370 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (14137 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (990 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 15, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 55°C, temperatura del producto alrededor de 30°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 600 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 18 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Como resultado, se formó una película de liberación controlada que se disuelve en un modo que depende del pH (principio activo desde el punto de vista farmacéutico se libera en el entorno de cierto pH o superior). Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de los gránulos finos entéricos (240,9 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 15)

110 mg

copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico

77 mg

talco

38,5

mg

citrato de trietilo

15,4 mg

total 240,9

mg

【0097】

Ejemplo de Producción 17

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (587,5 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (5,18 g), monostearato de glicerol (12,96 g) y citrato de trietilo (12,96 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (867,2 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (624 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1485,8 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (1040 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 16, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 9 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (1156 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (267,87 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 16) 240,9

mg

ácido metacrílico-metil acrilato-metil

metacrilato - como copolímero 24,09

mg

polisorbato 80 0,48

mg

monostearato de glicerol	1,2 mg
citrato de trietilo	1,2 mg
total	67,87
mg	

【0098】

Ejemplo de Producción 18

Producción de manitol gránulos finos recubiertos

Se disolvió Manitol (108 g) en agua purificada (648 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (302 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (756 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1156 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 17, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 12 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 2 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (277,9 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 17)	267,9 mg
manitol	10,0 mg
total	277,9 mg

【0099】

Ejemplo de Producción 19

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 14 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 14, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante 30 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (135 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo

para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 14) 85 mg

hipromelosa 14 mg

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 10 mg

talco 6 mg

óxido de titanio	6 mg
manitol	14 mg
total	135 mg

【0100】

Ejemplo de Producción 20

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1881,8 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (17,5 g), monostearato de glicerol (43,74 g), citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,49 g) y óxido de hierro (0,49 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (2916 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2857,68 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (58,32 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (4291 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4903,76 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (225,81 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
---	--------

ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	79,38
mg	
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	1,62
mg	
polisorbato 80	1,62
mg	
monostearato de glicerol	4,05
mg	
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,045
mg	
óxido de hierro	0,045
mg	
total	
225,81mg	

【0101】

Ejemplo de Producción 21

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 20, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con

manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (235,8 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 20)	225,8 mg
manitol	10,0 mg
total	235,8 mg

【0102】

Ejemplo de Producción 22

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1881,8 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (17,5 g), monostearato de glicerol (43,74 g) y citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,49 g) y óxido de hierro (0,49 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2916 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (4291 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4903,76 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (225,81 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa	
intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	81 mg
polisorbato 80	1,62
mg	
monostearato de glicerol	4,05
mg	
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,045
mg	
óxido de hierro	0,045
mg	
total	225,81
mg	

【0103】

Ejemplo de Producción 23

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 22, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol
(235,8 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 22)	225,8 mg
manitol	10,0 mg
total	235,8
mg	

【0104】

Ejemplo de Producción 24

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1028,4 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (8,75 g), monostearato de glicerol (21,87 g) y citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,256 g), y óxido de hierro (0,256 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (1458 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (2241 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (2561,272 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero
(182,4324 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	40,5 mg
polisorbato 80	0,81 mg
monostearato de glicerol	2,025 mg
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,0237 mg
óxido de hierro	0,0237 mg
total	182,4324 mg

【0105】

Ejemplo de Producción 25

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 24, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (192,4 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 24)	182,4 mg
manitol	10,0 mg
total	192,4 mg

【0106】

Ejemplo de Producción 26

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1714,1 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,427 g) y óxido de hierro (0,427 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2430 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4268,884 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1926 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (214,054 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
---------------------------------------	--------

ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
--	--

metacrilato - como copolímero	67,5 mg
-------------------------------	---------

polisorbato 80	1,35 mg
----------------	---------

monostearato de glicerol	3,375 mg
--------------------------	----------

citrato de trietilo	6,75 mg
---------------------	---------

óxido de hierro amarillo	0,0395 mg
--------------------------	-----------

óxido de hierro	0,0395 mg
total	214,054 mg

【0107】

Ejemplo de Producción 27

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1926 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 26, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (224,1 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 26)	214,1 mg
manitol	10,0 mg
total	224,1 mg

【0108】

Ejemplo de Producción 28

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada B se produjeron de la

siguiente manera. Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) y manitol (270 g) se disolvieron en agua purificada (4680 g), talco (270 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (540 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) de la solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 945 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 14 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos centrales (2550 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas

(Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	15 mg
manitol	7,5 mg
talco	7,5 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hidroxipropilcelulosa	10 mg
total	85 mg

【0109】

Ejemplo de Producción 29

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo

desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 28 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 28, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 30 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (135 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo

para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 28) 85 mg

hipromelosa 14 mg

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 10 mg

talco 6 mg

óxido de titanio 6 mg

manitol	14 mg
total	135 mg

【0110】

Ejemplo de Producción 30

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1568,2 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (36,45 g), óxido de hierro amarillo (0,409 g) y óxido de hierro (0,409 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (2430 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2187 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (243 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3576 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4086,498 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 29, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1896 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (210,676 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 29)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	

metacrilato - como copolímero	60,75
mg	
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	6,75
mg	
polisorbato 80	1,35
mg	
monostearato de glicerol	3,375
mg	
citrato de trietilo	3,375 mg
óxido de hierro amarillo	0,038
mg	
óxido de hierro	0,038
mg	
total	210,676mg

【0111】

Ejemplo de Producción 31

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1896 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 30, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol

(220,7 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 30)	210,7 mg
manitol	10,0 mg
total	220,7 mg

【0112】

Ejemplo de Producción 32

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1028,4 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (8,75 g), monostearato de glicerol (21,87 g), citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,256 g) y óxido de hierro (0,256 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (1458 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (1312 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (146 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (2241 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (2561,272 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 29, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (182,4324 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa	
intermedia (Ejemplo de Producción 29)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	36,45
mg	
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	4,05
mg	
polisorbato 80	0,81
mg	
monostearato de glicerol	2,025
mg	
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	
0,0237mg	
óxido de hierro	
0,0237mg	
total	
182,4324mg	

【0113】

Ejemplo de Producción 33

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 32, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron

durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (192,4 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 32)	182,4 mg
manitol	10,0 mg
total	192,4 mg

【0114】

Ejemplo de Producción 34

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (1890 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 300 g), celulosa cristalina (300 g), crospovidona (150 g) y aspartamo (90 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (FD-3S, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (150 g) y ácido cítrico anhidro (30 g) en agua purificada (820 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (2910 g).

【0115】

Ejemplo 5

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (346,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 25, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (607,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6,1 g) y estearato de magnesio (9,1 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1200 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (500 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de

cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (500 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0116】

Ejemplo 6

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (346,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 25, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (841,8 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (8,4 g) y estearato de magnesio (12,6 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1440 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 11 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0117】

Ejemplo 7

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (346,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 25, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (1075,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (10,8 g) y estearato de magnesio (16,1 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1680 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC)

(700 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 9 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (700 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0118】

Ejemplo 8

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (403,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 27, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (669,0 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6,7 g) y estearato de magnesio (10,0 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1320 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (550 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (550 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0119】

Ejemplo 9

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (403,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 27, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (903,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (9,0 g) y estearato de magnesio (13,5 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1560 g) se formó en comprimidos usando una

máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (650 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 10 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (650 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0120】

Ejemplo 10

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (403,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 27, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (1137,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (11,4 g) y estearato de magnesio (17,1 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1800,1 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (750 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 9 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (750 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

【0121】

Ejemplo de Producción 35

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada A se produjeron de la siguiente manera. Se disolvió Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) en agua purificada (4680 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (1080 g) se dispersó en forma

uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) del solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 900 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos centrales (2550 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (63,75 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas

(Nonpareil 105T)	22,5 mg
compuesto X	22,5 mg
carbonato de magnesio	7,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,75 mg
hidroxipropilcelulosa	7,5 mg
total	63,75 mg

【0122】

Ejemplo de Producción 36

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 35 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E,

252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (3000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 35, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μ m - 355 μ m. [Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (82,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 35)	63,75
mg	
hipromelosa	5,25 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,75
mg	
talco	2,25
mg	
óxido de titanio	2,25 mg
manitol	5,25 mg
total	82,5
mg	

【0123】

Ejemplo de Producción 37

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 36 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (900 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (990 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 36, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (101,25 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 36)	82,5 mg
---------------------------------------	---------

hipromelosa	5,25 mg
-------------	---------

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,75 mg
---	---------

talco	2,25 mg
-------	---------

óxido de titanio	2,25 mg
------------------	---------

manitol	5,25 mg
total	101,25 mg

【0124】

Ejemplo de Producción 38

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcló en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 37, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 37)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	

metacrilato - como copolímero	48,09375
mg	
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	2,53125
mg	
polisorbato 80	1,0125
mg	
monostearato de glicerol	2,53125
mg	
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	
0,046875mg	
óxido de hierro	
0,046875mg	
total	160,575 mg

【0125】

Ejemplo de Producción 39

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 38, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol

(168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 38)	160,575 mg
manitol	7,5 mg
total	168,075 mg

【0126】

Ejemplo de Producción 40

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2430 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 37, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 37)	101,25 mg
---------------------------------------	-----------

ácido metacrílico-metil acrilato-metil

metacrilato - como copolímero	50,625 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125
mg	
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875
mg	
óxido de hierro	0,046875
mg	
total	160,575 mg

【0127】

Ejemplo de Producción 41

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 40, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 40)	160,575 mg
manitol	7,5 mg

total

168,075 mg

[0128]

Ejemplo de Producción 42

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada B se produjeron de la siguiente manera. Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) y manitol (270 g) se disolvieron en agua purificada (4680 g), talco (270 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (540 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) de la solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 900 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 14 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos centrales (2550 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (42,5 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas

(Nonpareil 105T)

15 mg

compuesto X

7,5 mg

manitol

3,75 mg

talco

3,75 mg

carbonato de magnesio

5 mg

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

2,5 mg

hidroxipropilcelulosa

5 mg

total

42,5mg

【0129】

Ejemplo de Producción 43

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 42 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (3000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 42, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μ m - 355 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (55 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo

para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 42) 42,5 mg

hipromelosa 3,5 mg

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 2,5 mg

talco 1,5 mg

óxido de titanio 1,5 mg

manitol 3,5 mg

total 55 mg

【0130】

Ejemplo de Producción 44

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con capa intermedia obtenidos en el Ejemplo de Producción 43 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (900 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (990 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 43, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción

del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (67,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa

intermedia (Ejemplo de Producción 43)	55 mg
hipromelosa	3,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,5 mg
talco	1,5 mg
óxido de titanio	1,5 mg
manitol	3,5 mg
total	67,5 mg

【0131】

Ejemplo de Producción 45

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad determinada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 44, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 40°C, volumen de aire de aspersion alrededor de

120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (107,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa	
intermedia (Ejemplo de Producción 44)	67,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	28,6875
mg	
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	5,0625 mg
polisorbato 80	0,675
mg	
monostearato de glicerol	1,6875
mg	
citrato de trietilo	3,375 mg
óxido de hierro amarillo	0,03125
mg	
óxido de hierro	0,03125
mg	
total	107,05 mg

【0132】

Ejemplo de Producción 46

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 45, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto

alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (112,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 45)	107,05 mg
manitol	5 mg
total	112,05 mg

【0133】

Ejemplo de Producción 47

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (3452 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 544 g), celulosa cristalina (544 g) y crospovidona (272 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (272 g) y ácido cítrico anhidro (54,4 g) en agua purificada (1488 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (5138 g).

[Composición de polvo granulado - componente de la capa externa (302,275 mg)]

manitol	219,075 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	32 mg
celulosa cristalina	32 mg
crospovidona	16 mg
ácido cítrico anhidro	3,2
mg	
total	302,275
mg	

【0134】

Ejemplo 11

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 39, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 46, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmφ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 36 N y 37 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,3%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 39)	168,075 mg
----------------------------	------------

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 46)	112,05 mg
----------------------------	-----------

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
----------------------------	------------

sucralosa

9,6 mg

sabor

3,2 mg

estearato de magnesio

4,8 mg

total

600 mg

【0135】

Ejemplo 12

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 41, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 46, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmφ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 37 N y 38 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 0,7%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 41)	168,075 mg
----------------------------	------------

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 46)	112,05 mg
----------------------------	-----------

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
----------------------------	------------

sucralosa

9,6 mg

sabor

3,2 mg

estearato de magnesio

4,8 mg

total

600 mg

【0136】

Ejemplo de Producción 48

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 35 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 126 g) y manitol (126 g) en agua purificada (1350 g), y dispersando óxido de titanio (54 g), talco (54 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 90 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (1500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1800 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 35, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm . [Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (73,125 mg)]
gránulos finos recubiertos con principio activo

para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 35)	63,75
mg	
hipromelosa	2,625 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,875
mg	
talco	1,125
mg	
óxido de titanio	1,125 mg
manitol	2,625 mg
total	
73,125mg	

【0137】

Ejemplo de Producción 49

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con capa intermedia obtenidos en el Ejemplo de Producción 48 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 105 g) y manitol (105 g) en agua purificada (1125 g), y dispersando óxido de titanio (45 g), talco (45 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 75 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1500 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (975 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 48, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersion alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm,

velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (82,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 48)	73,125 mg
hipromelosa	2,625 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,875 mg
talco	1,125 mg
óxido de titanio	1,125 mg
manitol	2,625 mg
total	82,5 mg

【0138】

Ejemplo de Producción 50

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó Agua purificada (1551,9 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (13,2 g), monostearato de glicerol (33 g), citrato de trietilo (66 g), óxido de hierro amarillo (0,386 g) y óxido de hierro (0,386 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2200 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3382 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3865 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 49, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm,

velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (130,811 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa	
intermedia (Ejemplo de Producción 49)	82,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	41,25 mg
polisorbato 80	0,825 mg
monostearato de glicerol	2,0625
mg	
citrato de trietilo	4,125 mg
óxido de hierro amarillo	0,02415
mg	
óxido de hierro	0,02415
mg	
total	130,811 mg

【0139】

Ejemplo de Producción 51

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (700 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 50, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción

del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar manitol gránulos finos recubiertos con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (138,311 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 50)	130,811 mg
manitol	7,5 mg
total	138,311 mg

【0140】

Ejemplo de Producción 52

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó Agua purificada (1551,9 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (13,2 g), monostearato de glicerol (33 g), citrato de trietilo (66 g), óxido de hierro amarillo (0,386 g) y óxido de hierro (0,386 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2200 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2090 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (110 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3382 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3865 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 49, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersion alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm,

velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (130,811 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa	
intermedia (Ejemplo de Producción 49)	82,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	
metacrilato - como copolímero	39,1875
mg	
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	2,0625
mg	
polisorbato 80	0,825
mg	
monostearato de glicerol	2,0625
mg	
citrato de trietilo	4,125 mg
óxido de hierro amarillo	0,02415
mg	
óxido de hierro	0,02415
mg	
total	130,811 mg

【0141】

Ejemplo de Producción 53

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (700 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 52, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto

alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (138,311 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 52)	130,811 mg
manitol	7,5 mg
total	138,311 mg

【0142】

Ejemplo de Producción 54

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 42 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 126 g) y manitol (126 g) en agua purificada (1350 g), y dispersando óxido de titanio (54 g), talco (54 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 90 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (1500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1800 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 42, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo

(Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm . [Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (48,75 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 42)	42,5 mg
hipromelosa	1,75 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,25 mg
talco	0,75 mg
óxido de titanio	0,75 mg
manitol	1,75 mg
total	48,75 mg

【0143】

Ejemplo de Producción 55

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con capa intermedia obtenidos en el Ejemplo de Producción 54 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 105 g) y manitol (105 g)

en agua purificada (1125 g), y dispersando óxido de titanio (45 g), talco (45 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 75 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1500 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (975 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 54, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (55 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 54)	48,75 mg
hipromelosa	1,75 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,25 mg
talco	0,75 mg
óxido de titanio	0,75 mg
manitol	1,75 mg
total	55 mg

【0144】

Ejemplo de Producción 56

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1551,9 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (13,2 g), monostearato de glicerol (33 g), citrato de trietilo (66 g), óxido de hierro amarillo (0,386 g) y óxido de hierro (0,386 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2200 g) de ácido metacrílico-

metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (1870 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (330 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3382 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3865 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 55, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (87,21 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 55)	55 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	23,375 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	4,125 mg
polisorbato 80	0,55 mg
monostearato de glicerol	1,375 mg
citrato de trietilo	2,75 mg
óxido de hierro amarillo	0,0161 mg
óxido de hierro	0,0161 mg
total	87,21 mg

【0145】

Ejemplo de Producción 57

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (700 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 56, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (92,21 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 56)	87,21 mg
manitol	5 mg
total	92,21 mg

【0146】

Ejemplo de Producción 58

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (1890 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 300 g), celulosa cristalina (300 g), crospovidona (150 g) y aspartamo (90 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (FD-3S, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (150 g) y ácido cítrico anhidro (30 g) en agua purificada (820 g) y se seca para dar un

polvo granulado - componente de la capa externa (2910 g).

[Composición de polvo granulado - componente de la capa externa (165,2 mg)]

manitol	115,9 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	17 mg
celulosa cristalina	17 mg
crospovidona	8,5 mg
ácido cítrico anhidro	1,7 mg
aspartamo	5,1 mg
total	165,2 mg

【0147】

Ejemplo 13

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (330,7 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3,3 g) y estearato de magnesio (5 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (400 mg/comprimido, un punzón de 12 mmφ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 15 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (400 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 32 N y 40 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 2,5%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (400 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 51) 138,311 mg

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57) 92,21 mg

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58) 165,2 mg

sabor 1,7 mg

estearato de magnesio 2,5 mg

total 400 mg

[0148]

Ejemplo 14

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (450 mg /comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 14 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (450 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 33 N y 38 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,9%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (450 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 51) 138,311 mg

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57) 92,21 mg

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58)	214,1 mg
sabor	2,1 mg
estearato de magnesio	3,2 mg
total	450 mg

【0149】

Ejemplo 15

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (500 mg /comprimido, un punzón de 12 mmφ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (500 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 34 N y 39 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,6%, mostrando resistencia superior al ácido. [Composición de preparación sólida de desintegración oral (500 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 51)	138,311 mg
----------------------------	------------

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
----------------------------	----------

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58)	262,9 mg
----------------------------	----------

sabor	2,6 mg
-------	--------

estearato de magnesio	3,9 mg
-----------------------	--------

total

500 mg

【0150】

Ejemplo 16

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (330,7 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3,3 g) y estearato de magnesio (5 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (400 mg /comprimido, un punzón de 12 mmφ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 14 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (400 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 37 N y 43 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 2,2%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (400 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 53)

138,311 mg

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57)

92,21 mg

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58)

165,2 mg

sabor

1,7 mg

estearato de magnesio

2,5 mg

total

400 mg

【0151】

Ejemplo 17

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (450 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (450 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 38 N y 35 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,6%, mostrando resistencia superior al ácido. [Composición de preparación sólida de desintegración oral (450 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 53)	138,311 mg
----------------------------	------------

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
----------------------------	----------

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58)	214,1 mg
----------------------------	----------

sabor	2,1 mg
-------	--------

estearato de magnesio	3,2 mg
-----------------------	--------

total	450 mg
-------	--------

【0152】

Ejemplo 18

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g)

obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (500 mg /comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 11 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (500 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 36 N y 31 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,6%, mostrando resistencia superior al ácido. [Composición de preparación sólida de desintegración oral (500 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 53)	138,311 mg
----------------------------	------------

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
----------------------------	----------

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58)	262,9 mg
----------------------------	----------

sabor	2,6 mg
-------	--------

estearato de magnesio	3,9 mg
-----------------------	--------

total	500 mg
-------	--------

【0153】

Ejemplo 19

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente

de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (900 mg/comprimido, un punzón de 13 mm ϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 14 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (900 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (900 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 51) 276,622 mg

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57) 184,42 mg

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58) 428,2 mg

sabor 4,2 mg

estearato de magnesio 6,4 mg

total 900 mg

【0154】

Ejemplo 20

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (1000 mg/comprimido, un punzón de 13 mm ϕ de diámetro de

cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (1000 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (1000 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 51) 276,622 mg

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 57) 184,42 mg

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 58) 525,8 mg

sabor 5,2 mg

estearato de magnesio 7,8 mg

total 1000 mg

【0155】

Ejemplo 21

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (900mg/comprimido, un punzón de 13 mmφ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (900 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (900 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 53)	276,622 mg
gránulos finos recubiertos con manitol	
(Ejemplo de Producción 57)	184,42 mg
polvo granulado - componente de la capa externa	
(Ejemplo de Producción 58)	428,2 mg
sabor	4,2 mg
estearato de magnesio	6,4 mg
total	900 mg

【0156】

Ejemplo 22

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (1000 mg/comprimido, un punzón de 13 mmφ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 11 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (1000 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (1000 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol	
(Ejemplo de Producción 53)	276,622 mg
gránulos finos recubiertos con manitol	
(Ejemplo de Producción 57)	184,42 mg
polvo granulado - componente de la capa externa	
(Ejemplo de Producción 58)	525,8 mg
sabor	5,2 mg
estearato de magnesio	7,8 mg

total

1000 mg

【0157】

Ejemplo de Producción 59

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 35 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 35, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μ m - 355 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (101,25 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 35)	63,75
mg	
hipromelosa	10,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	7,5 mg
talco	4,5 mg
óxido de titanio	4,5 mg
manitol	10,5 mg
total	101,25
mg	

【0158】

Ejemplo de Producción 60

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 59, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de

aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 59)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato copolímero	48,09375 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	2,53125 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125 mg
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875 mg
óxido de hierro	0,046875 mg
total	160,575 mg

【0159】

Ejemplo de Producción 61

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 60, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm,

velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 60)	160,575 mg
manitol	7,5 mg
total	168,075 mg

【0160】

Ejemplo de Producción 62

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2430 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad determinada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 59, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersión alrededor de 7 g/min, pistola de

aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 59)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	50,625 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125 mg
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875 mg
óxido de hierro	0,046875 mg
total	160,575 mg

【0161】

Ejemplo de Producción 63

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 62, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de

aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm .

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 62)	160,575 mg
manitol	7,5 mg
total	168,075 mg

[0162]

Ejemplo de Producción 64

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 42 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 42, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire

de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μ m - 355 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (67,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo

para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 42)	42,5 mg
hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	67,5 mg

【0163】

Ejemplo de Producción 65

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento

mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 64, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (107,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 64)	67,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	28,6875 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	5,0625 mg
polisorbato 80	0,675 mg
monostearato de glicerol	1,6875 mg
citrato de trietilo	3,375 mg
óxido de hierro amarillo	0,03125 mg
óxido de hierro	0,03125 mg
total	107,05 mg

【0164】

Ejemplo de Producción 66

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se

obtuvieron en el Ejemplo de Producción 65, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μ m - 425 μ m.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (112,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 65)	107,05 mg
manitol	5 mg
total	112,05 mg

【0165】

Ejemplo 23

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 61, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 66, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mm ϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado,

presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 61) 168,075 mg

gránulos finos recubiertos con manitol

(Ejemplo de Producción 66) 112,05 mg

polvo granulado - componente de la capa externa

(Ejemplo de Producción 47) 302,275 mg

sucralosa 9,6 mg

sabor 3,2 mg

estearato de magnesio 4,8 mg

total 600 mg

[0166]

Ejemplo 24

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 63, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 66, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmφ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol	
(Ejemplo de Producción 63)	168,075 mg
gránulos finos recubiertos con manitol	
(Ejemplo de Producción 66)	112,05 mg
polvo granulado - componente de la capa externa	
(Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
sucralosa	9,6 mg
sabor	3,2 mg
estearato de magnesio	4,8 mg
total	600 mg

Aplicabilidad en la industria

[0167]

La preparación sólida de desintegración oral de la presente invención que comprende los gránulos finos que comprende un principio activo para uso farmacéutico, en particular, un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido, la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico en presencia de ácido, por ejemplo, en el estómago, puede mejorarse para lograr un perfil de elución deseado. Además, la variación de los perfiles de elución para las preparaciones o los lotes (variación de elución) también puede mejorarse. Dado que la preparación puede controlar la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico durante un tiempo prolongado, puede mantenerse una concentración terapéuticamente efectiva durante un tiempo prolongado, puede reducirse la frecuencia de administración, puede lograrse un tratamiento efectivo con una dosis pequeña, y puede lograrse un efecto tal como reducción de efectos colaterales causados por la elevación lenta de la concentración sanguínea y similares. Dado que la preparación muestra propiedad superior de desintegración o propiedad de disolución en la cavidad oral, se usa para el tratamiento o la profilaxis de varias enfermedades como una preparación tomada convenientemente por personas de edad y

niños incluso sin agua. Además, dado que los gránulos finos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño que evitan textura polvorienta se mezclan, puede lograrse una preparación suave en la boca y cómoda durante el uso.

Esta solicitud se basa en las solicitudes Nos. 2008-061673 (presentada el 11 de marzo de 2008) y 2008-334920 (presentada el 26 de diciembre de 2008) presentada en Japón, los contenidos de las cuales se incorporan aquí a modo de referencia.

Reivindicaciones

1. Una preparación sólida de desintegración oral caracterizado porque comprende los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un ingrediente activo farmacéutico,

en donde el ingrediente activo farmacéutico es un inhibidor de la bomba protónica,

en donde los gránulos finos tienen una película de liberación controlada, la película de liberación controlada es formada por medio de una capa de recubrimiento intermedia formada en gránulos del núcleo que comprenden el ingrediente activo farmacéutico, y la película de liberación controlada comprende al menos un polímero que tiene una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de 100% - 700%, la cual es ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero,

en donde los gránulos finos tienen una capa de recubrimiento entérica formada en la película de liberación controlada, y

en donde la capa de recubrimiento entérica comprende una mezcla de uno o más tipos de sustancias de polímeros seleccionadas del grupo que consiste de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato - como copolímero, butil metacrilato - 2-dimetilaminoetil-metacrilato- metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca.

2. La preparación de la reivindicación 1, en donde los

gránulos finos comprenden un plastificador.

3. La preparación de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el polímero que tiene una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de 100%-700%, está recubierta en una cantidad de 5 - 80% en peso de los gránulos del núcleo que comprende el ingrediente activo farmacéutico.

4. La preparación de la reivindicación 1, en donde los gránulos finos tienen un tamaño de partículas promedio de 500 μm o menos.

5. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua en la capa exterior los gránulos finos.

6. La preparación de la reivindicación 2, en donde el contenido del plastificador es de 1 - 20% en peso del peso del contenido de sólido de la sustancia del polímero en la película de liberación controlada.

7. La preparación de la reivindicación 2, caracterizado porque el plastificador es citrato de trietilo.

8. La preparación de la reivindicación 1, en donde los gránulos finos son gránulos finos de liberación controlada dependiente del pH.

9. La preparación de la reivindicación 1, en donde la película de liberación controlada comprende una sustancia de polímero que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5.

10. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque los gránulos del núcleo además comprenden una sal

inorgánica alcalina.

11. La preparación de la reivindicación 1, en donde la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia de polímero de 30 - 100% en peso de los gránulos finos.

12. La preparación de la reivindicación 1, en donde la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia de polímero de 50 - 100% en peso de los gránulos finos.

13. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque el ingrediente activo farmacéutico es inestable en ácido.

14. La preparación de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la bomba protónica es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales.

15. Un método de suprimir la ruptura de gránulos finos que muestran una liberación controlada de un ingrediente activo farmacéutico, los cuales están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos de los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos del núcleo que comprenden el ingrediente activo farmacéutico con una película de liberación controlada,

en donde el ingrediente activo farmacéutico es un inhibidor de la bomba protónica,

en donde los gránulos finos tienen una película de liberación controlada, la película de liberación controlada es formada por medio de una capa de recubrimiento intermedia formada en gránulos del núcleo que comprenden el ingrediente activo farmacéutico, y la película de liberación controlada comprende al menos un polímero que

tiene una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de 100% - 700%, la cual es ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero,

en donde los gránulos finos tienen una capa de recubrimiento entérica formada en la película de liberación controlada, y

en donde la capa de recubrimiento entérica comprende una mezcla de uno o más tipos de sustancias de polímeros seleccionadas del grupo que consiste de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - cloruro de trimetilamonioetil metacrilato - como copolímero, butil metacrilato - 2-dimetilaminoetil-metacrilato- metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca.