

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 774**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2009 E 09762502 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2308511**

54 Título: **Tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral y método para producción de la misma**

30 Prioridad:

13.06.2008 JP 2008155300

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

12.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUKUSHIMA, TORU;
SHIMIZU, TAKASHI y
YOSHIDA, TERUKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral y método para producción de la misma.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una tableta que se disgrega oralmente que contiene un ingrediente activo en alta concentración y tiene disgregabilidad oral satisfactoria y resistencia suficiente para la manipulación, y un método de producción de la misma.

Técnica anterior

10 Si bien se conocen hasta ahora diversas tabletas de disgregación oral y métodos de producción de las mismas, la consecución de una disgregabilidad y resistencia de tableta satisfactoria es difícil dado que ambas propiedades son antagónicas. En los últimos años, además, el nivel deseado de resistencia de una tableta ha aumentado, dado que la tableta no debe romperse durante los procesos de producción y distribución, y resistir además el envasado por máquinas envasadoras automáticas en farmacia y análogas. Particularmente, una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral que tiene un contenido elevado de un ingrediente activo se enfrenta a la dificultad de proporcionar a la vez disgregabilidad rápida excelente en la cavidad oral y resistencia superior de la tableta, dado
15 que la misma puede contener únicamente cantidades reducidas de excipiente, disgregante y análogos para ser añadidos además de un ingrediente activo, que contribuyen a la disgregabilidad rápida satisfactoria y resistencia suficiente, a fin de producir una tableta con un tamaño fácilmente ingerible.

20 Como una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral que tiene un porcentaje alto de contenido de ingrediente activo, se conoce una tableta que contiene droxidopa como ingrediente activo, y manitol y almidón de maíz (véase el documento de patente 1). Adicionalmente, una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral que contiene polaprezinc como ingrediente activo, y manitol, hidroxipropilalmidón y crosповidona (nombre comercial: Promac D, tabletas 75) ha sido dada a conocer. Sin embargo, una tableta excelente a la vez en disgregabilidad rápida en la cavidad oral y resistencia de tableta, así como un método de producción de la misma se ha hecho desear adicionalmente.

25 [Documento de patente 1] WO 06/123678

[Documento de patente 2] WO 00/047233

EP-A-1153616 da a conocer una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral. Cada tableta comprende un almidón, un excipiente soluble en agua y un medicamento y no contiene sustancialmente ningún otro aglutinante distinto de almidón.

30 EP-A-1866678 da a conocer una tableta estable que contiene droxidopa en una proporción de 20-80% en peso que contiene al menos un excipiente seleccionado de manitol, lactosa, eritritol, glucosa, sacarosa, celulosa cristalina y almidón derivado de maíz.

35 EP-A-2050448 da a conocer tabletas de disgregación oral que contienen mitiglinida cálcica hidratada que tienen un sabor amargo enmascarado. La tableta comprende (a) mitiglinida cálcica hidratada, (b) celulosa microcristalina, (c) al menos un agente enmascarador, (d) un azúcar o azúcar-alcohol y (e) al menos un almidón de maíz o almidón parcialmente pregelatinizado.

Sumario de la invención

Problema técnico planteado

40 El problema técnico planteado es la provisión de una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral conteniendo un ingrediente activo en alta concentración, y que tiene la vez disgregabilidad satisfactoria en la cavidad oral y resistencia de tableta suficiente para aplicar máquinas envasadoras automáticas, y un método de producción de la misma.

Solución propuesta

45 Los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos y encontrado que una tableta que tiene, en combinación, disgregabilidad rápida excelente en la cavidad oral y resistencia suficiente para distribución y manipulación puede obtenerse por granulación de un polvo que contiene un ingrediente activo con una solución de fijación que contiene manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz, adición de al menos una clase de disgregante seleccionada de almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crosповidona a los gránulos, y moldeo ulterior por compresión de la mixtura, lo que dio como resultado la culminación de la presente invención.

50 De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a [1] una tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, comprendiendo un ingrediente activo en no menos de 25% del peso total, que se obtiene moldeando por compresión una mixtura que comprende un gránulo que se obtiene por granulación de un polvo que comprende

el ingrediente activo con una solución aglutinante que comprende manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz, y al menos una clase de disgregante seleccionado del grupo constituido por almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona;

[2] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral de [1], en donde el gránulo no contiene un disgregante;

5 [3] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de [1] o [2], que tiene adicionalmente un tiempo de disgregación comprendido no superior a 40 segundos y una naturaleza absoluta de $1,8 \text{ N/mm}^2$ o mayor, que se obtiene moldeando por compresión una mixtura de un gránulo producido por granulación de un polvo que contiene el ingrediente activo con una solución aglutinante que contiene manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz, y
10 al menos una clase de disgregante seleccionado del grupo constituido por almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona;

[4] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, cualquiera de [1] o [3], en donde la dureza absoluta es $2,0 \text{ N/mm}^2$ o mayor;

[5] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de cualquiera de [1] a [4], en donde el disgregante es almidón de maíz o hidroxipropilalmidón;

15 [6] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de cualquiera de [1] a [5], en donde el polvo comprende el ingrediente activo y manitol;

[7] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de cualquiera de [1] a [6], que comprende el ingrediente activo en no menos de 40% del peso total;

20 [8] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de [7], que comprende el ingrediente activo en 40%-70% de peso total;

[9] la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de cualquiera de [1] a [8], en donde el ingrediente activo es droxidopa o levodopa;

[10] un método de producción de una tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que comprende un ingrediente activo en no menos de 25% del peso total, método que comprende los pasos siguientes:

25 (1) un paso de granulación de un polvo que comprende el ingrediente activo con una solución aglutinante que comprende manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz para producir un gránulo que contiene el ingrediente activo;

30 (2) un paso de mezclado del gránulo que comprende el ingrediente activo obtenido en (1) con al menos una clase de disgregante seleccionado del grupo constituido por almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona; y

(3) un paso de moldeo por compresión de una composición de pre-formación de tabletas que comprende la mixtura obtenida en (2);

[11] el método de producción de [10] en donde el total del disgregante se añade después de la producción del gránulo que contiene el ingrediente activo;

35 [12] el método de producción de [10] o [11], en donde el tiempo de disgregación de la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, es 40 segundos o menos, y la dureza absoluta de la misma es $1,8 \text{ N/mm}^2$ o mayor;

[13] el método de producción de cualquiera de [10] a [12], que comprende moldeo por compresión por un método de lubricación externa;

40 [14] el método de producción de cualquiera de [10] a [13], en donde la dureza absoluta de la tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, es $2,0 \text{ N/mm}^2$ o mayor;

[15] el método de producción de cualquiera de [10] a [14], en donde el ingrediente activo es droxidopa o levodopa.

Efecto de la Invención

La presente invención ha hecho posible proporcionar una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que tiene disgregabilidad satisfactoria y resistencia suficiente en combinación, y que comprende un ingrediente
45 activo en alta concentración. Es decir, la tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral de la presente invención que comprende un ingrediente activo en alta concentración tiene un tamaño apropiado que permite la ingestión fácil y es excelente en disgregabilidad rápida en la cavidad oral y resistencia. Por tanto, la misma puede mejorar particularmente la aceptación de los niños y personas ancianas con capacidad de deglución reducida.

Modo para Realización de la Invención

El manitol a utilizar en la presente invención no está limitado particularmente, y pueden utilizarse los descritos en la "Farmacopea Japonesa" o "Excipientes Farmacéuticos Japoneses".

5 Si bien el tamaño medio de partícula del manitol no está limitado particularmente, es preferible que el mismo sea 10-200 μm , más preferiblemente 10-100 μm , y de modo adicionalmente preferible 10-50 μm . Ejemplos del método de medida del tamaño de partícula incluyen un método que utiliza un aparato de medida de la distribución de tamaños de partícula de tipo difracción-dispersión láser para medida de un tamaño de partícula del orden del micrómetro, y un método que utiliza un aparato de medida de la distribución de tamaños de partícula del tipo de dispersión dinámica de la luz para medida de un tamaño de partícula del orden del nanómetro.

10 Para conseguir un tamaño de partícula deseado, se utiliza adecuadamente un producto pulverizado, en caso necesario. Ejemplos del método de trituración incluyen un método de trituración por una máquina trituradora en corriente de aire y un método que utiliza una máquina trituradora del tipo de martillos.

15 En la presente memoria descriptiva, el "polvo que comprende un ingrediente activo" significa un ingrediente activo (sustancia fármaco) que puede mezclarse con un excipiente y/o un aditivo (v.g., aditivo aceptable para uso como producto farmacéutico tal como edulcorante, acidulante, saborizante, colorante, antioxidante, estabilizador, agente tensioactivo y análogos). El "gránulo que contiene un ingrediente activo" (al que se hace referencia a veces como "gránulo de ingrediente activo") significa un gránulo producido por granulación y secado del polvo arriba mencionado que comprende un ingrediente activo.

20 En la presente memoria descriptiva, el "almidón pregelatinizado derivado de maíz" significa un almidón en el cual una parte o la totalidad del almidón de maíz está pregelatinizado, que se obtiene por un tratamiento térmico, en agua, de almidón de maíz exento de modificación química tal como introducción de un sustituyente por una reacción química y análogos. Ejemplos de los mismos incluyen almidón pregelatinizado en el cual sustancialmente la totalidad del almidón de maíz está pregelatinizado y almidón de maíz parcialmente pregelatinizado en el cual una parte de almidón de maíz está pregelatinizada. Generalmente, el grado de pregelatinización del almidón parcialmente pregelatinizado es menor que 30%, y se distingue del almidón pregelatinizado que tiene mayor grado de
25 pregelatinización. El grado de pregelatinización del almidón pregelatinizado derivado de maíz a utilizar en esta invención es preferiblemente no inferior a 50%, más preferiblemente no inferior a 70%. El grado de pregelatinización puede medirse mediante, por ejemplo, un método de glucoamilasa o un método de titulación yodométrica amperométrica.

30 Como el almidón en el cual sustancialmente todo el almidón de maíz está pregelatinizado, pueden mencionarse específicamente AMICOL C (nombre comercial) disponible comercialmente, y análogos. En esta memoria, AMICOL C es un polvo obtenido por pregelatinización de almidón de maíz en agua y secado rápido del mismo.

Ejemplos específicos del almidón parcialmente pregelatinizado incluyen los productos disponibles comercialmente PCS-PC-10, Graflow y Starch 1500, y análogos. Estos almidones parcialmente pregelatinizados son también polvos obtenidos por pregelatinización parcial de almidón de maíz en agua, seguido por secado.

35 Adicionalmente, puede prepararse y utilizarse también un almidón líquido viscoso obtenido por dispersión de almidón de maíz en agua y tratamiento térmico del mismo para causar la pregelatinización de una parte o la totalidad de aquél.

40 En la presente invención, como una solución aglutinante a utilizar para la producción de un gránulo que contiene un ingrediente activo, puede mencionarse una solución acuosa del almidón pregelatinizado derivado de maíz arriba mencionado y manitol. Por ejemplo, almidón pregelatinizado derivado de maíz y pulverizado, comercialmente disponible, se dispersa en agua purificada caliente a 50-100°C a una concentración de 0,5-10%, preferiblemente 0,5-3% (en peso), y se añade manitol al mismo en una proporción de 10%-30%, preferiblemente 10%-25%, más preferiblemente 10%-20% (% en peso), del peso total de la solución aglutinante. La solución resultante se utiliza como solución aglutinante para granulación.

45 Adicionalmente, puede utilizarse también un líquido viscoso de almidón pregelatinizado derivado de maíz, obtenido por dispersión de almidón de maíz en agua y tratamiento térmico del mismo para causar la pregelatinización de una parte o la totalidad de aquél. La proporción de pregelatinización del almidón pregelatinizado derivado de maíz obtenido por tratamiento térmico del almidón de maíz no está limitada particularmente en este caso. Por ejemplo, almidón pregelatinizado derivado de maíz en el cual una parte o la totalidad del almidón de maíz está
50 pregelatinizada se obtiene por dispersión de almidón de maíz en agua en una proporción de 0,5-10%, preferiblemente 0,5-3%, y realización de un tratamiento térmico a 60°C-100°C durante 0,1-15 min. Preferiblemente, almidón pregelatinizado derivado de maíz en el que una parte o la totalidad del almidón de maíz está pregelatinizada se obtiene por tratamiento a 62-95°C, más preferiblemente 65°C-85°C, de modo particularmente preferible 68-75°C, durante preferiblemente 0,5-10 min, más preferiblemente 1-8 min, y de modo particularmente preferible 2-6 min, y se
55 añade manitol a aquél en una proporción de 10%-30%, preferiblemente 10%-25%, más preferiblemente 10%-20%, del peso total de la solución aglutinante. La solución resultante se utiliza como solución aglutinante.

Es preferible que manitol correspondiente a 10%-30%, preferiblemente 10%-25%, más preferiblemente 10%-20%, del peso total de la tableta se pulverice como la solución aglutinante.

Ejemplos del disgregante a utilizar en la presente invención incluyen almidón de maíz sin tratamiento térmico, hidroxipropilalmidón que es hidroxipropiléter de almidón de maíz, carmelosa y crospovidona. Desde el punto de vista de los aspectos de disgregabilidad y moldeabilidad por compresión, es preferible almidón de maíz. Si bien el tamaño medio de partícula del disgregante no está limitado particularmente, el mismo es preferiblemente 10-200 μm , más preferiblemente 10-100 μm , y de modo aún más preferible 10-50 μm . Para alcanzar un tamaño de partícula deseado, se utiliza adecuadamente un producto pulverizado, en caso necesario. Ejemplos del método de trituración incluyen un método que utiliza una máquina trituradora en corriente de aire y un método que utiliza una máquina trituradora del tipo de martillos.

Los disgregantes arriba mencionados pueden utilizarse solos o en combinación, y en una proporción total de 1-20% en peso con relación a la cantidad total de la composición. Cuando el disgregante es almidón de maíz o hidroxipropilalmidón, el disgregante puede utilizarse en una proporción comprendida preferiblemente entre 4 y 20% en peso, más preferiblemente 4-15% en peso, y de modo aún más preferible 8-12% en peso. Por el contrario, cuando el disgregante es carmelosa o crospovidona, el disgregante puede utilizarse preferiblemente en una proporción de 1-10% en peso, más preferiblemente 3-10% en peso, y de modo aún más preferible 4-8% en peso.

Una parte del disgregante puede añadirse con anterioridad al ingrediente activo para la producción de gránulos de ingrediente activo (adición interna). En este caso, el resto del disgregante se mezcla con los gránulos del ingrediente activo (adición posterior de polvo). En este caso, 30%-100%, más preferiblemente 50%-100%, del disgregante a añadir se añade preferiblemente por adición posterior de polvo.

Adicionalmente, el disgregante total puede añadirse también después de la producción de los gránulos de ingrediente activo, sin adición interna. Un método de producción que incluye producción de gránulos por mezcladura del disgregante total con un ingrediente activo (adición interna sola) no puede proporcionar una tableta que exhiba disgregabilidad satisfactoria. Sin embargo, la adición posterior de polvo de una parte o la totalidad del disgregante como se ha mencionado arriba puede proporcionar una tableta que exhiba disgregabilidad satisfactoria. Es sumamente preferible añadir la cantidad total por adición posterior de polvo, sin adición interna del disgregante.

Adicionalmente, una parte de un disgregante, una parte de manitol, y/u otros aditivos mencionados a continuación pueden mezclarse en caso apropiado, y se producen gránulos de placebo utilizando una solución aglutinante y se utilizan junto con los gránulos de ingrediente activo. En este caso, como la solución aglutinante para producción de los gránulos de placebo, puede utilizarse la solución aglutinante arriba mencionada, o se puede utilizar una solución aglutinante que contiene almidón pregelatinizado derivado de maíz en la cual una parte o la totalidad del almidón de maíz está pregelatinizada. Adicionalmente, la solución aglutinante para producción de los gránulos de ingrediente activo es como se ha mencionado arriba.

En la presente invención, el ingrediente activo antes de la granulación puede mezclarse en caso apropiado con un excipiente. A saber, ejemplos específicos del excipiente a mezclar con el ingrediente activo en el primer paso del método de producción de la presente invención incluyen sacáridos solubles en agua (v.g., manitol, lactosa, eritritol, maltitol, xilitol, sorbitol, sacarosa purificada, etc.), que puede ser una mezcla de una o más clases de excipientes seleccionados del grupo constituido por estos ejemplos específicos. El excipiente puede añadirse también en caso apropiado en 1-65%, preferiblemente 10-65%, del peso total para propósito de mejorar la disgregabilidad, solubilidad, moldeabilidad, susceptibilidad de transformación en tabletas, estabilidad y análogas. Como el excipiente, puede mencionarse preferiblemente manitol, el cual se añade con preferencia en 20-30% del peso total.

Si bien el tiempo requerido para la disgregación rápida en la cavidad oral (tiempo de disgregación) es más o menos diferente entre los individuos, en la presente invención, el mismo se refiere a disgregación completa no superior a 40 segundos, preferiblemente 35 segundos, más preferiblemente 30 segundos, después de la colocación de la tableta en la cavidad oral.

Experimentalmente, como el tiempo de disgregación, se mide el tiempo desde la colocación de la tableta en la cavidad oral hasta la disgregación completa de la misma en la cavidad oral. Una vez completada la disgregación, el contenido se escupe inmediatamente, y la cavidad bucal se lava concienzudamente con agua. Por tanto, "tiempo de disgregación comprendido no superior a 40 segundos" en la presente invención significa que el valor medido obtenido por el método arriba mencionado no es mayor que 40 segundos.

El ingrediente activo en la presente invención no está limitado particularmente siempre que se trate de un medicamento con una gran dosis unitaria tal como aproximadamente 25% o mayor con relación al peso total de la tableta. Por ejemplo, pueden mencionarse acetaminofeno, ibuprofeno, indometacina, etenzamida, droxidopa, levodopa, amoxicilina, cefalexina, eritromicina, claritromicina y análogos. Particularmente, son preferibles droxidopa y levodopa. Si bien el tamaño de partícula del ingrediente activo no está limitado particularmente, el tamaño medio de partícula es con preferencia aproximadamente 30-150 μm , de modo más preferible aproximadamente 50-100 μm .

La concentración de ingrediente activo en la tableta de la presente invención es por regla general no inferior a 25% en peso y no superior a 80% en peso, con preferencia no inferior a 30% en peso y no superior a 80% en peso, de modo más preferible no inferior a 30% en peso y no superior a 75% en peso, y de modo aún más preferible no inferior a 40% en peso y no superior a 70% en peso, con relación a la composición total.

5 El tamaño medio de partícula del ingrediente activo utilizado en la presente invención es generalmente 20-500 μm , preferiblemente 20-250 μm , más preferiblemente 20-100 μm . Para alcanzar un tamaño de partícula deseado, se utiliza apropiadamente un producto pulverizado, en caso necesario. Ejemplos del método de trituración incluyen un método de trituración por una máquina trituradora en corriente de aire y un método que utiliza una máquina trituradora del tipo de martillos.

10 Para producir la tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral de la presente invención, por ejemplo, una mixtura de un ingrediente activo y un excipiente o un ingrediente activo se granula primeramente con una solución aglutinante que contiene manitol y almidón derivado de maíz por un método conocido tal como un método de granulación en lecho fluidizado, un método de pulverización en seco, un método de amasado, un método de granulación en tambor y análogos. Preferiblemente, se adopta un método de granulación en lecho fluidizado. Los gránulos se secan adecuadamente y se utilizan para el paso siguiente.

15 En este caso, además de los Componentes descritos, se puede añadir adecuadamente una pequeña cantidad de aditivos aceptables para uso en productos farmacéuticos, tal como un edulcorante, acidulante, saborizante, colorante, antioxidante, estabilizador, agente tensioactivo y análogos, además de un excipiente, al ingrediente activo antes de la granulación, con la finalidad de moldeo, estabilización, mejora de sabor y análogos. Estos aditivos pueden añadirse en tal cantidad que la misma no influya desfavorablemente en el tiempo de disgregación o la dureza de la tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral.

20 Ejemplos del edulcorante arriba mencionado incluyen sacáridos y azúcar-alcoholes tales como xilitol, eritritol, sorbitol, trehalosa, glucosa, sacarosa y análogos, y edulcorantes de dulzor intenso tales como aspartamo, sucralosa, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, taumatina, estevia y análogos. El edulcorante puede añadirse en proporción no superior a 2% del peso total de la tableta.

25 Ejemplos del saborizante arriba mencionado incluyen fresa, naranja, piña, yogur, menta, común, hierbabuena, mentol y análogos, y el saborizante puede añadirse en una proporción no superior a 2% del peso total de la tableta.

Ejemplos del acidulante arriba mencionado incluye ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico y análogos, y el acidulante puede añadirse en una proporción no superior a 2% del peso total de la tableta.

30 Ejemplos de los colorantes arriba mencionados incluyen óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y análogos, y los colorantes pueden añadirse en proporción no superior a 1% del peso total de la tableta.

Ejemplos del antioxidante arriba mencionado incluyen butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, piro-sulfito de sodio, ácido ascórbico, ácido eritórbito, tocoferol y análogos, y el antioxidante puede añadirse en una proporción no superior a 2% del peso total de la tableta.

35 Ejemplos del estabilizador arriba mencionado incluyen glicerol, propilenglicol, L-arginina y análogos, y el estabilizador puede añadirse en una proporción no superior a 2% del peso total de la tableta.

Ejemplos del agente tensioactivo arriba mencionado incluyen polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado y análogos, y el agente tensioactivo puede añadirse en una proporción no superior a 2% del peso total de la tableta.

40 Ejemplos preferibles del aditivo incluyen edulcorantes tales como aspartamo, sucralosa, acesulfamo de potasio y análogos, acidulantes tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico y análogos, etcétera.

A continuación, al menos un disgregante seleccionado de almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona se mezcla con los gránulos de ingrediente activo obtenidos por secado de los gránulos, con lo cual puede obtenerse una composición previa a la transformación en tableta.

45 Alternativamente, se obtiene una composición previa a la transformación en tableta por mezcla de los gránulos de ingrediente activo, que se obtienen por granulación de un ingrediente activo solo con una solución aglutinante que contiene manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz, gránulos de placebo (gránulo que no contiene ingrediente activo) obtenidos por granulación de un excipiente tal como manitol y análogos, que pueden contener el aditivo arriba mencionado en caso apropiado, con la solución aglutinante arriba mencionada, y el disgregante arriba mencionado.

50 Adicionalmente, después de la granulación, el aditivo arriba mencionado puede añadirse también junto con un disgregante, y la clase y cantidad del aditivo a añadir son como se ha mencionado arriba.

La composición previa a la transformación en tableta, que se obtiene en los párrafos anteriores, puede transformarse en tableta por cualquiera de un método de lubricación interna que incluye moldeo por compresión (transformación en tableta) después de mezclar un lubricante con ella, y un método de lubricación externa que incluye transformación en tabletas al tiempo que se pulveriza un lubricante en un punzón y una matriz, sin mezclar el lubricante con ello previamente.

La transformación en tabletas por un método de lubricación externa que permite la fijación de una cantidad traza de un lubricante a la superficie de la tableta es eficaz para alcanzar una susceptibilidad de disgregación excelente. La cantidad del lubricante a mezclar es generalmente 0,5-5% en peso en el caso de un método de lubricación interna. El método de lubricación externa exhibe un efecto de lubricación con una cantidad menor, y por consiguiente, la cantidad es generalmente 0,05-1% en peso. La transformación en tabletas puede realizarse utilizando una máquina adecuada de transformación en tabletas, tal como una máquina rotativa de transformación en tabletas, una máquina de transformación en tabletas simple, una prensa oleohidráulica, y análogas.

La presión de transformación en tableta es preferiblemente 6-18 kN cuando el diámetro de la tableta es 8-10 mm.

El lubricante no está limitado particularmente en clase ni en cantidad, siempre que el mismo esté comprendido en un intervalo aceptable para uso en productos farmacéuticos. Ejemplos de lubricante utilizables incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio, éster de sacarosa de ácidos grasos, talco, aceite hidrogenado, cera de carnauba y análogos. El estearato de magnesio es particularmente preferible, dado que exhibe un alto efecto de lubricación con una pequeña cantidad.

La tableta de la presente invención exhibe característicamente un tiempo de disgregación no superior a 40 segundos, preferiblemente 35 segundos, más preferiblemente 30 segundos, y una dureza absoluta de 1,8 N/mm² o mayor, preferiblemente 2,0 N/mm² o mayor. De acuerdo con lo anterior, el DHB (índice de balance tiempo de disgregación-dureza), que es un índice que muestra el balance entre tiempo de disgregación y dureza, es preferiblemente no superior a 18, más preferiblemente no superior a 15. El DHB puede calcularse en este caso como sigue:

DHB = tiempo de disgregación oral (s)/dureza absoluta (N/mm²).

En la presente memoria descriptiva, la dureza absoluta es un valor calculado por la fórmula siguiente:

Dureza absoluta = dureza de tableta (N)/sección transversal de la tableta (mm²).

En este caso, la dureza de una tableta es la presión a la cual se rompe la tableta cuando se aplica una presión en la dirección del diámetro de la misma, que se mide utilizando un ensayador de la dureza de tabletas (TH-203MP, fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.).

La sección transversal de una tableta significa un área de sección transversal que pasa a través del centro de la tableta, es decir, un área de sección transversal en la parte más gruesa de la tableta. Por ejemplo, cuando la tableta es aplastada sin concavidades ni convexidades: sección transversal de la tableta (mm²) = diámetro de tableta (mm) x espesor de tableta (mm).

Adicionalmente, la tableta de la presente invención exhibe friabilidad no superior a 1%, preferiblemente no superior a 0,6%, y es resistente a la rotura incluso cuando se utiliza una máquina envasadora automática de tabletas. La friabilidad se mide de acuerdo con el test de friabilidad de tabletas descrito en la Edición 15ª de la Farmacopea Japonesa.

La forma de la tableta en la presente invención no está limitada particularmente y puede ser una tableta de forma redonda, una tableta elipsoidal, tabletas de diversas formas irregulares o análogas. Adicionalmente, puede tratarse de una tableta ranurada con una línea de separación.

La presente invención se explica con mayor detalle más adelante haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos Comparativos, a los cuales no está limitada necesariamente la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1:

(Preparación de la tableta del Ejemplo 1)

Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (200 g) y AMICOL C (7 g) para proporcionar una solución aglutinante (1000 g) para el ingrediente activo. Utilizando Multiplex MP-01 (fabricado por POWREX CORPORATION), únicamente se granuló el ingrediente activo con la solución aglutinante arriba mencionada para ingrediente activo a fin de obtener gránulos de ingrediente activo. Por separado, se añadió a AMICOL C (7 g) agua purificada caliente para dar una solución aglutinante (360 g) para gránulos de placebo. Cada componente distinto del ingrediente activo se cargó en un recipiente, y se granuló utilizando la solución aglutinante arriba mencionada para

gránulos de placebo a fin de obtener gránulos de placebo. La Tabla 1 muestra la composición de la mixtura antes del paso de granulación.

[Tabla 1]

Componentes	Gránulos de ingrediente activo	Gránulos de placebo
Droxidopa	500 g	-
D-manitol	-	432 g
Almidón de maíz	-	88 g
Ácido cítrico anhidro	-	10 g
aspartamo	-	10 g

5 Los gránulos del ingrediente activo (282,8 g), gránulos de placebo (89,2 g), almidón de maíz (20,0 g) y estearil-fumarato de sodio (8,0 g) se mezclaron, y se comprimieron por medio de la Table Press TB-20H (fabricada por NPa SYSTEMS CO., LTD.) a una presión de 12 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron tabletas aplastadas (diámetro 10 mm).

10 (Preparación de la tableta del Ejemplo Comparativo 1)

Los gránulos del ingrediente activo (282,8 g) y gránulos de placebo (109,2 g) preparados de la misma manera que en el Ejemplo 1, y estearil-fumarato de sodio (8,0 g) se mezclaron, y se comprimieron mediante la Table Press TB-20H (fabricada por NPa SYSTEMS CO., LTD.) a una presión de 12 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron

15 tabletas aplastadas (diámetro 10 mm).

(Propiedades de la tableta)

Se determinaron el tiempo de disgregación y la dureza de las muestras del Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 2. El Ejemplo 1 exhibía claramente una susceptibilidad de disgregación fina y dureza elevada comparada con el Ejemplo Comparativo 1, y exhibía propiedades excelentes como tableta que se

20 disgrega rápidamente en la cavidad oral.

[Tabla 2]

	Tiempo de disgregación (s)	Dureza (N)
Ejemplo 1	33	92
Ejemplo Comparativo 1	48	71

Ejemplo 2:

25 Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (4500 g) y AMICOL C (300 g) para dar una solución aglutinante (22500 g). Cada componente indicado en la Tabla 3 se cargó en FLO-COATER FLF-30 (fabricado por Freund Corporation), y se granuló con la solución aglutinante arriba mencionada. Después del secado, se mezclaron los gránulos resultantes (28440 g) y almidón de maíz (1500 g), y la mixtura se transformó en tabletas por medio de una máquina rotativa de transformación en tabletas y un sistema de lubricación externo (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante a una presión de

30 transformación en tabletas de 15 kN, con lo cual se obtuvieron tabletas (diámetro 10 mm, peso aproximado 400 mg). El contenido de estearato de magnesio es aproximadamente 0,4-0,8 mg por 200 tabletas.

El droxidopa utilizado en este caso se micronizó previamente, y se utilizó teniendo un tamaño medio de partícula de 50-100 µm.

[Tabla 3]

Componentes	Ejemplo 2
droxidopa	15000 g
D-manitol	7080 g
almidón de maíz	1500 g

ES 2 400 774 T3

aspartamo	75 g
-----------	------

Ejemplo 3:

5 Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (4500 g) y AMICOL C (300 g) para dar una solución aglutinante (22500 g). Cada componente indicado en la Tabla 4 se cargó en FLO-COATER FLF-30 (fabricado por Freund Corporation), y se granuló utilizando la solución aglutinante arriba mencionada. Después del secado, se mezclaron los gránulos resultantes (26955 g) y almidón de maíz (3000 g), y la mixtura se transformó en tabletas por medio de una máquina rotativa de transformación en tabletas y un sistema de lubricación externo (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando, de igual manera que en el Ejemplo 2, estearato de magnesio como lubricante y un punzón de superficie R con 10 mm de diámetro a una presión de transformación en tabletas de 12 kN, con lo cual se obtuvieron tabletas (peso aproximado 400 mg).

10 El droxidopa utilizado en este caso fue el micronizado previamente del mismo modo que en el Ejemplo 2.

[Tabla 4]

Componentes	Ejemplo 3
droxidopa	15000 g
D-manitol	7080 g
aspartamo	75 g

(Propiedades de la tableta)

15 Las propiedades de las tabletas de las muestras de los Ejemplos 2 y 3 se muestran en la Tabla 5. La friabilidad se midió de acuerdo con el test de friabilidad de tabletas descrito en la Farmacopea Japonesa, Edición Decimoquinta. Cuando el disgregante total se añadió por adición final de polvo, todas las muestras exhibían resistencia de tableta suficiente y disgregabilidad satisfactoria, y el Ejemplo 3 era más sobresaliente en disgregabilidad.

[Tabla 5]

	Ejemplo 2	Ejemplo 3
espesor (mm)	4,68	4,72
dureza (N)	89,4	91,9
dureza absoluta (N/mm ²)	2,20	2,23
friabilidad (%)	0,47	0,49
tiempo de disgregación (s)	32	23

Ejemplo 4:

25 Los gránulos resultantes se obtuvieron de igual manera que en el Ejemplo 3. Cada disgregante indicado en la Tabla 7 se añadió a 10% en peso del total y se mezcló en la proporción indicada en la Tabla 6. La mixtura se comprimió por medio de la Table Press TB-20H (fabricada por NPa SYSTEM CO., LTD.) a una presión de 12 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron tabletas aplastadas (diámetro 10 mm, peso aproximado 400 mg). Se determinaron el tiempo de disgregación, el espesor y la dureza de las tabletas, y los resultados se presentan en la Tabla 7.

[Tabla 6]

gránulos resultantes	18,0 g
disgregante	2,0 g
Total	20,0 g

[Tabla 7]

Disgregante	Tiempo de disgregación oral (s)	Dureza (N)	Espesor (mm)	Dureza absoluta (N/mm ²)	DHB (tiempo de disgregación/dureza absoluta)
almidón de maíz	24	87,0	3,81	2,3	10,5
hidroxipropilalmidón	25	90,3	3,80	2,4	10,5
L-HPC	44	84,3	3,89	2,2	20,3
carboximetilalmidón sódico	67	68,3	3,84	1,8	37,7
croscarmelosa sódica	97	77,7	3,84	2,0	47,9
carmelosa cálcica (CMC- Ca)	67	62,3	3,87	1,6	41,6
almidón parcialmente gelatinizado	61	70,0	3,87	1,8	33,7
sin adición	92	67,0	3,45	1,9	34,5

Como resultado, cuando se añadió el almidón de maíz o el hidroxipropilalmidón de entre los disgregantes utilizados generalmente por adición final de polvo, el balance entre resistencia de tableta y susceptibilidad de disgregación era superior.

5

Ejemplo 5:

De igual manera que en el Ejemplo 4, excepto que la presión de transformación en tabletas se ajustó a 15 kN, se añadió cada disgregador indicado en la Tabla 9 en las proporciones indicadas en la Tabla 8 a 10% en peso del total, se mezcló y se preparó en tabletas. Se determinaron el tiempo de disgregación, el espesor y la dureza de las tabletas, y los resultados se presentan en la Tabla 9.

10

[Tabla 8]

gránulos resultantes	19,2 g
disgregante	0,8 g
total	20,0 g

[Tabla 9]

Disgregante	Tiempo de disgregación oral (s)	Dureza (N)	Espesor (mm)	Dureza absoluta (N/mm ²)	DHB
crospovidona	26	78,3	3,85	2,0	13,0
carmelosa (CMC)	21	78,0	3,79	2,1	10,0

15 Por la adición de 4% de crospovidona o carmelosa como disgregante, pudieron obtenerse tabletas satisfactorias que se disgregaban rápidamente en una cavidad oral.

Ejemplo 6:

(Tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (tableta de 400 mg) que contiene levodopa y carbidopa como ingredientes activos)

20 Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (61,2 g) y AMICOL C (4,8 g) para dar una solución aglutinante (306 g). Cada componente indicado en la Tabla 10 se cargó en Multiplex MP-01 (fabricado por POWREX CORPORATION), y se granuló con la solución aglutinante arriba mencionada. Después del secado, los gránulos resultantes (70,6 g), almidón de maíz (6,4 g) y crospovidona (3,0 g) se mezclaron, y la mixtura se comprimó por medio de la Table Press TB-20H (fabricada por NPa SYSTEMS CO., LTD.) a una presión de 12 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron tabletas aplastadas (diámetro 10 mm).

25

[Tabla 10]

ES 2 400 774 T3

	Componentes	Ejemplo 6 (por tableta de 400 mg)
polvo que contiene ingrediente activo	levodopa	250,0 mg
	carbidopa	25,0 mg
	D-manitol	23,0 mg
solución aglutinante	AMICOL C	4,0 mg
	D-manitol	51,0 mg
disgregante	almidón de maíz	32,0 mg
	crospovidona	15,0 mg
lubricante	estearato de magnesio	e.q.

Ejemplo 7 y Ejemplo 8:

(Tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (tableta de 333 mg) que contiene etenzamida como ingrediente activo)

- 5 Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (60,0 g) y AMICOL C (6,0 g) para dar una solución aglutinante (300,0 g). Cada componente indicado en la Tabla 11 se cargó en Multiplex MP-01 (fabricado por POWREX CORPORATION), y se granuló con la solución aglutinante arriba mencionada. Después del secado, se añadió crospovidona (3,0 g) a los gránulos resultantes (63,6 g), (Ejemplo 7), se añadió almidón de maíz (6,4 g) a los gránulos resultantes (63,6 g) (Ejemplo 8), y la mixtura se comprimió por medio de la Table Press TB-20H (fabricada por NPa SYSTEMS CO., LTD.) a una presión de 10 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron tabletas aplastadas (diámetro 10 mm).

[Tabla 11]

	Componentes	Ejemplo 7 (por tableta de 333 mg)	Ejemplo 8 (por tableta de 350 mg)
polvo que contiene ingrediente activo	etenzamida	200,0 mg	200,0 mg
	D-manitol	74,0 mg	74,0 mg
solución aglutinante	AMICOL C	4,0 mg	4,0 mg
	D-manitol	40,0 mg	40,0 mg
disgregante	crospovidona	15,0 mg	-
	almidón de maíz	-	32,0 mg
lubricante	estearato de magnesio	e.q.	e.q.

15 Ejemplo 9:

(Tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (tableta de 260 mg) que contiene ibuprofeno como ingrediente activo)

- 20 Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (80,0 g) y AMICOL C (4,0 g) para dar una solución aglutinante (400,0 g). Cada componente indicado en la Tabla 12 se cargó en Multiplex MP-01 (fabricado por POWREX CORPORATION), y se granuló con la solución aglutinante arriba mencionada. Después del secado, se mezclaron los gránulos resultantes (46,0 g) y el almidón de maíz (6,0 g), y la mixtura se comprimió mediante la Table Press TB-20H (fabricada por NPa SYSTEMS CO., LTD.) a una presión de 8 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron tabletas aplastadas (diámetro 9 mm).

25

[Tabla 12]

	Componentes	Ejemplo 9 (por tableta de 260 mg)
polvo que contiene ingrediente activo	Ibuprofeno	100,0 mg
	D-manitol	80,5 mg
	Carmelosa	7,5 mg
solución aglutinante	AMICOL C	2,0 mg
	D-manitol	40,0 mg
disgregante	almidón de maíz	30,0 mg
lubricante	estearato de magnesio	e.q.

Ejemplo 10:

(Tiempo de disgregación oral y resistencia de la tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral)

- 5 Se determinaron el tiempo de disgregación oral, la dureza de la tableta y el espesor y se calcularon la dureza absoluta y el DHB. Las tabletas obtenidas eran todas ellas excelentes en susceptibilidad de disgregación en la cavidad oral, y se obtuvo el objetivo de tabletas de disgregación oral que tenían un balance satisfactorio entre dureza y disgregación.

[Tabla 13]

Disgregante	Tiempo de disgregación oral (s)	Dureza (N)	Espesor (mm)	Dureza absoluta (N/mm ²)	DHB
Ejemplo 6	28	91,3	4,16	2,2	12,8
Ejemplo 7	19	129,0	3,73	3,5	5,5
Ejemplo 8	29	136,0	3,80	3,6	8,1
Ejemplo 9	35	85,3	3,41	2,8	12,6

10

Ejemplo 11:

Se determinaron el tiempo de disgregación oral y la resistencia de una tableta de droxidopa que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (tableta de 400 mg).

<Preparación de la solución aglutinante>

- 15 Ejemplo 11-1:

Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (60,0 g) y AMICOL C (4,0 g) para dar una solución aglutinante (300,0 g).

Ejemplo 11-2:

- 20 Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (52,0 g) y AMICOL C (4,0 g) para dar una solución aglutinante (260,0 g).

Ejemplo 11-3:

Se añadieron a agua purificada caliente D-manitol (48,0 g) y AMICOL C (4,0 g) para dar una solución aglutinante (240,0 g).

<Granulación>

- 25 Cada componente indicado en la Tabla 14 se cargó en Multiplex MP-01 (fabricado por POWREX CORPORATION), se granuló con la solución aglutinante arriba mencionada y se secó.

<Preparación de gránulos para transformación en tabletas>

Ejemplo 11-1

Los gránulos resultantes (18,0 g) se mezclaron con almidón de maíz (2,0 g).

Ejemplo 11-2

- 5 Los gránulos resultantes (17,8 g) se mezclaron con almidón de maíz (2,2 g).

Ejemplo 11-3

Los gránulos resultantes (17,6 g) se mezclaron con almidón de maíz (2,4 g).

<Transformación en tabletas>

- 10 Los gránulos para transformación en tabletas preparados anteriormente se comprimieron respectivamente mediante la prensa de tabletas TB-20H (NPa SYSTEMS CO., LTD.) a una presión de 12 kN utilizando un punzón y una matriz, recubiertos ambos con una suspensión de estearato de magnesio en etanol y secados, con lo cual se obtuvieron tabletas aplastadas (diámetro 10 mm).

- 15 Las tabletas del Ejemplo 11-1, Ejemplo 11-2 y el Ejemplo 11-3 se determinaron en cuanto al tiempo de disgregación oral, dureza y espesor de las tabletas y se calcularon la dureza absoluta y el valor DHB. Los resultados se presentan en la Tabla 14 y en la Tabla 15.

[Tabla 14]

	Componentes	Ejemplo 11-1	Ejemplo 11-2	Ejemplo 11-3
polvo que contiene ingrediente activo	droxidopa	160,0 mg	240,0 mg	280,0 mg
	D-manitol	135,0 mg	59,0 mg	19,0 mg
	aspartamo	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg
solución aglutinante	AMICOL C	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg
	D-manitol	60,0 mg	52,0 mg	48,0 mg
disgregante	almidón de maíz	40,0 mg		
lubricante	estearato de magnesio	e.q.	e.q.	e.q.

[Tabla 15]

Disgregante	Tiempo de disgregación oral (s)	Dureza (N)	Espesor (mm)	Dureza absoluta (N/mm ²)	DHB
Ejemplo 11-1	16	91,3	3,84	2,4	6,7
Ejemplo 11-2	19	80,0	3,82	2,1	9,1
Ejemplo 11-3	23	78,7	3,80	2,1	11,1

- 20 Las tabletas obtenidas eran todas ellas excelentes en susceptibilidad de disgregación en la cavidad oral, y se obtuvo el objetivo de tabletas que se disgregaban oralmente, y que tenían un balance satisfactorio entre dureza y disgregación.

Ejemplo Comparativo 2:

- 25 Se prepararon tabletas que contenían droxidopa por granulación con una solución aglutinante exenta de manitol. Los resultados se presentan a continuación.

- 30 Se añadió a agua purificada caliente AMICOL C (32,0 g) para dar una solución aglutinante (1920 g). Cada componente indicado en la Tabla 16 siguiente se cargó en Multiplex MP-01 (fabricado por POWREX CORPORATION), y se granuló con la solución aglutinante arriba mencionada. Después del secado, los gránulos se transformaron en tabletas por medio de una máquina rotativa de transformación en tabletas y un sistema de lubricación externo (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando, de igual manera que en el Ejemplo 2, estearato de magnesio como lubricante y un punzón de superficie en R de 10 mm de diámetro a una presión de

transformación en tabletas de 12 kN, con lo cual se obtuvieron tabletas (de un peso aproximado 400 mg). Adicionalmente, cuando la presión de transformación en tabletas se aumentó a 15 kN, surgieron problemas en la transformación en tabletas, y no pudo realizarse la transformación en tabletas.

- 5 El droxidopa utilizado en esta memoria fue el micronizado con anterioridad de igual manera que en el Ejemplo 2. Se determinaron el tiempo de disgregación, el espesor y la dureza de las tabletas, y los resultados se presentan en la Tabla 17.

[Tabla 16]

Componente	Ejemplo Comparativo 2
droxidopa	1600,0 g
D-manitol	1411,2 g
almidón de maíz	140,8 g
aspartamo	16,0 g

[Tabla 17]

	Tiempo de disgregación (s)	Dureza (N)	Espesor (mm)	Dureza absoluta (N/mm ²)	DHB
Ejemplo Comparativo 2	30	64	4,77	1,5	19,5

10

Los materiales de partida utilizados en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva se indican a continuación.

1. D-manitol (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)
2. Almidón de maíz (nombre comercial: almidón de maíz (XX16) W, NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.)
3. Estearato de magnesio (St-Mg, Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)
- 15 4. Estearil-fumarato de sodio (nombre comercial: PRUV, JRS Pharma LB)
5. Almidón pregelatinizado (nombre comercial: AMICOL C, NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.)
6. Ácido cítrico anhidro (San-Ei Gen F.F.I., Inc.)
7. aspartamo (Ajinomoto Co., Inc.)
8. Crospovidona (nombre comercial: Kollidone CI, BASF Japón)
- 20 9. Carboximetil-almidón sódico (nombre comercial: Primojel, GOKYO TRADING CO., LTD.)
10. Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC, nombre comercial: LH-21, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)
11. Croscarmelosa sódica (nombre comercial: Ac-Di-sol, GOKYO TRADING CO., LTD.)
12. Carmelosa cálcica (CMC-Ca, nombre comercial: ECG-505, GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.)
13. Almidón parcialmente pregelatinizado (nombre comercial: PCS-PC-10, Asahi Kasei Corporation)
- 25 14. Almidón de arroz (nombre comercial: Micro Pearl, Shimada Kagaku Kogyo K.K.)
15. Carmelosa (CMC) (nombre comercial: NS-300, GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.)
16. Hidroxipropilalmidón: HPS-101 (W) (Freund Corporation)

Aplicabilidad Industrial

- 30 La presente invención ha hecho posible proporcionar una tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que contiene un ingrediente activo a concentración elevada, y que tiene susceptibilidad de disgregación satisfactoria

en la cavidad oral y resistencia de tableta suficiente para emplear máquinas envasadoras automáticas, y un método de producción de la misma.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que comprende un ingrediente activo en no menos de 25% del peso total, que se obtiene mediante moldeo por compresión de una mixtura que comprende un gránulo obtenible por granulación de un polvo que comprende el ingrediente activo con una solución aglutinante que comprende manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz, y al menos una clase de un disgregante seleccionado del grupo constituido por almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona.
2. La tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el gránulo no contiene un disgregante.
- 10 3. La tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene adicionalmente un tiempo de disgregación no superior a 40 segundos y una dureza absoluta de 1,0 N/mm² o mayor, que se obtiene moldeando por compresión una mixtura de un gránulo producido por granulación de un polvo que contiene el ingrediente activo con una solución aglutinante que contiene manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz, y al menos una clase de disgregante seleccionada del grupo constituido por almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona.
- 15 4. La tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dureza absoluta es 2,0 N/mm² o mayor.
5. La tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disgregante es almidón de maíz o hidroxipropilalmidón.
- 20 6. La tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polvo comprende el ingrediente activo y manitol.
7. La tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende el ingrediente activo en no menos de 40% del peso total.
8. La tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende el ingrediente activo en 40-70% del peso total.
- 25 9. La tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ingrediente activo es droxidopa o levodopa.
10. Un método de producción de una tableta, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que comprende un ingrediente activo en no menos de 25% del peso total, método que comprende los pasos siguientes:
 - 30 (1) un paso de granulación de un polvo que comprende el ingrediente activo con una solución aglutinante que comprende manitol y almidón pregelatinizado derivado de maíz para producir un gránulo que contiene el ingrediente activo;
 - (2) un paso de mezclado del gránulo que comprende el ingrediente activo obtenido en (1) con al menos una clase de disgregante seleccionado del grupo constituido por almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carmelosa y crospovidona; y
 - 35 (3) un paso de moldeo por compresión de una composición de pre-transformación en tabletas que comprende la mixtura obtenida en (2).
11. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el total del disgregante se añade después de la producción del gránulo que contiene el ingrediente activo.
- 40 12. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, en donde el tiempo de disgregación de la tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, es 40 segundos o menos, y la dureza absoluta de la misma es 1,8 N/mm² o mayor.
13. El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende un paso de moldeo por compresión por un método de lubricación externo.
- 45 14. El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la dureza absoluta de la tableta que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, es 2,0 N/mm² o mayor.
15. El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el ingrediente activo es droxidopa o levodopa.