

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 195**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008 E 08851745 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2218443**

54 Título: **Comprimido que se disgrega en la cavidad oral**

30 Prioridad:

21.11.2007 JP 2007302284

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

14.04.2014

73 Titular/es:

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(100.0%)

6-8, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8524 , JP

72 Inventor/es:

IKEDA, YUKI y
OCHIAI, YASUSHI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 455 195 T3

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

DESCRIPCIÓN

Comprimido que se disgrega en la cavidad oral

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido de disgregación oral que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, incluso cuando se toma con una pequeña cantidad de agua o sin agua, en particular a un comprimido de disgregación oral que experimenta una reducción de dureza menor y mantiene una buena capacidad de disgregación, incluso bajo condiciones húmedas.

Técnica de base

10 Los comprimidos de disgregación oral son comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad oral, incluso cuando se toman sin agua, y son un preparado de ingestión fácil, incluso por personas de edad avanzada con una capacidad de deglución reducida.

15 En los últimos años, se han realizado intensos esfuerzos en hospitales y farmacias para mejorar el cumplimiento de pacientes que toman una diversidad de medicinas poniendo la diversidad de medicinas en un paquete individual para cada zona horaria de ingestión para impedir que el paciente deje de tomar una medicina o que tome por error una medicina incorrecta. Por esta razón, antes de que el paciente tome una medicina, el fármaco se expone a veces a condiciones de humedad cuando se saca del paquete o de la lámina de PTP. Como los comprimidos de disgregación oral, en particular, tienen generalmente una baja dureza del comprimido, se teme que el comprimido se pueda romper antes de la ingestión, o se retrase el tiempo de disgregación, si la dureza del comprimido se reduce debido a la exposición a condiciones de humedad. Por esta razón, existe demanda para la creación de un comprimido de disgregación oral que experimente una reducción de la dureza menor y que mantenga la capacidad de disgregarse incluso cuando se almacena en condiciones de humedad en el marco de la práctica médica.

20 Un comprimido de disgregación oral contiene frecuentemente un sucroalcohol usado como excipiente para asegurar la capacidad de disgregación. Sin embargo, si los ingredientes del comprimido contenidos en el comprimido de disgregación oral incluyen una sustancia que reacciona con sucroalcoholes para producir una impureza, es deseable que los ingredientes del comprimido estén sustancialmente libres de sucroalcoholes.

25 En esta situación, en relación con comprimidos de disgregación oral que no contienen sucroalcoholes como ingredientes esenciales y que contienen celulosa cristalina e hidrógenofosfato cálcico anhidro como excipientes, se conocen los documentos de patente 1 a 5 y el documento no de patente 1 que se muestran a continuación.

30 El comprimido de disgregación oral que se describe en el Documento de Patente 1 consiste esencialmente en un ingrediente activo, celulosa cristalina, y un excipiente inorgánico, tal como hidrógenofosfato cálcico anhidro, y se caracteriza por la ausencia de un agente de disgregación. Además, se asegura que el comprimido de disgregación oral del Documento de Patente 1 es menos probable que experimente reducción de la dureza y retardo del tiempo de disgregación bajo condiciones de humedad, en comparación con los comprimidos de disgregación oral que contienen un agente disgregante tal como crospovidona o croscarmelosa sódica (Ejemplo 5 y Ejemplos Comparativos 5 a 9). Hay otra afirmación, "Dado que los agentes disgregantes tienen propiedades de deterioro de la calidad del comprimido, tales como que provocan reducciones de dureza del comprimido y rugosidad de la superficie del comprimido como resultado de la absorción de humedad, y el empeoramiento del tacto bucal debido a una sensación de sequedad como resultado de la absorción de la saliva, es ventajosa la presente invención, que no contiene disgregante".

40 Se describe en el Documento de Patente 2 un comprimido de disgregación oral que contiene un ingrediente activo, celulosa cristalina, un excipiente inorgánico, tal como hidrógenofosfato cálcico anhidro, carmelosa y un agente lubricante a una concentración de 0,8 % en peso o menos. En el comprimido de disgregación oral, es esencial usar carmelosa como agente disgregante, y no se describe en absoluto el uso de un agente disgregante como el almidón natural como disgregante.

45 El Documento de Patente 3 se refiere a un comprimido de disgregación rápida que contiene un excipiente inorgánico insoluble en agua, un disgregante, y un excipiente sustancialmente soluble en agua, y describe un comprimido de disgregación oral que contiene hidrógenofosfato cálcico anhidro, almidón de maíz, celulosa cristalina y estearato de magnesio. Sin embargo, la proporción de mezcla de hidrógenofosfato cálcico anhidro y la relación de mezcla de estearato de magnesio en el comprimido de disgregación oral difiere de la relación de mezcla de un compuesto de hidrógenofosfato cálcico y la relación de mezcla de un agente lubricante en el comprimido de disgregación oral de la presente invención que se describe a continuación. Incidentalmente, la dureza absoluta del comprimido de disgregación oral que se describe en el Documento de Patente 3 (resistencia a la tracción determinada por el aplastamiento en dirección del diámetro) es de 0,7 N/mm² o menos.

55 En el Documento de Patente 4 se describe un comprimido que contiene celulosa cristalina, hidrógenofosfato cálcico, almidón de maíz, y estearato de magnesio; la relación de mezcla de hidrógenofosfato cálcico y la relación de mezcla de estearato de magnesio difieren de la relación de mezcla de un compuesto de hidrógenofosfato cálcico y la

relación de mezcla de un lubricante en el comprimido de disgregación oral de la presente invención que se describe más adelante.

5 El Documento de Patente 5 se refiere a un preparado con eliminación de sabor amargo; en el Ejemplo 34 de dicho documento se describe un preparado que contiene gránulos obtenidos por granulación con agitación de un ingrediente de eficacia, almidón de maíz e hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, hidrógenofosfato cálcico y estearato de magnesio.

10 Se describe en el Documento no de Patente 1 un comprimido de disgregación oral que contiene celulosa cristalina, hidrógenofosfato cálcico anhidro, y, como agente disgregante, croscarmelosa sódica o carmelosa. Sin embargo, no se describe en absoluto el uso de un almidón natural como se utiliza en la presente invención que se describe a continuación como disgregante. Ni tampoco hay ninguna descripción de la supresión de la dureza y del retardo del tiempo de disgregación bajo condiciones de humedad, que son los problemas a resolver por la presente invención que se describe más adelante.

15 En el Documento de Patente 6 se describe una composición secada por pulverización de hidrógenofosfato cálcico y eritritol, una composición para enmascarar el sabor amargo que contiene un ingrediente de sabor umami, y un comprimido de disgregación oral que contiene estas composiciones. Se describe en un ejemplo en la especificación un comprimido de disgregación oral que contiene celulosa cristalina, hidrógenofosfato cálcico, almidón de maíz, y un lubricante en un 1 % en peso o menos; sin embargo, la presente invención que se describe más adelante, que no contiene eritritol como ingrediente esencial, es distinta del comprimido de disgregación oral, para el cual es esencial secar por pulverización una suspensión de hidrógenofosfato cálcico y eritritol. Además, la invención descrita en el Documento de Patente 6 pretende enmascarar el sabor amargo de ingredientes amargos, y no se describe en absoluto la supresión de la reducción de la dureza y el retardo del tiempo de disgregación bajo condiciones húmedas, que son los problemas a resolver por la presente invención se describe a continuación.

Documento de Patente 1: WO2005/123040

Documento de Patente 2: WO2007/018192

25 Documento de Patente 3: JP-A-2002-505269

Documento de Patente 4: JP-A- HEI- 5-32627

Documento de Patente 5: WO2007/018190

Documento de Patente 6: JP-A- 2001-69961

30 Documento no de Patente 1: folleto de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd. (Informe sobre el hidrógenofosfato cálcico anhidro GS)

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

35 Se proporciona un comprimido de disgregación oral que tiene tanto la dureza adecuada como la capacidad de disgregación rápida en la cavidad oral, y que experimenta reducción de dureza menor y mantiene una buena capacidad de disgregación oral, bajo condiciones húmedas.

Medios para resolver los problemas

40 Los presentes inventores realizaron extensas investigaciones para resolver los problemas anteriormente descritos, y encontraron que un comprimido de disgregación oral que comprende, además de celulosa cristalina y un compuesto de hidrógenofosfato cálcico, un almidón natural como disgregante y un lubricante en un 1,8 % en peso o menos, posee una dureza adecuada y experimenta una reducción de la dureza menor y mantiene una buena capacidad de disgregación oral, bajo condiciones húmedas, en comparación con los comprimidos de disgregación oral conocidos convencionalmente.

En consecuencia, la presente invención se refiere a lo siguiente.

45 Punto 1: Un comprimido de disgregación oral que comprende (a) celulosa cristalina, (b) un compuesto de hidrógenofosfato cálcico, (c) un almidón natural y (d) un agente lubricante, en donde la relación de mezcla a 100 % en peso del comprimido de disgregación es (a) de 9 a 60 % en peso, (b) de 30 a 60 % en peso, (c) de 3 a 40 % en peso y (d) de 0,01 a 1,8% en peso.

Punto 2: El comprimido de disgregación oral que se describe en el Punto 1, en el que la relación de mezcla de la celulosa cristalina (a) es de 9 a 53 % en peso, y la relación de mezcla del almidón natural (c) es de 3 a 30% en peso.

Punto 3: El comprimido de disgregación oral que se describe en el Punto 1 o 2, en donde el comprimido comprende además un ingrediente activo farmacéuticamente (e) en una relación de mezcla de 0,01 a 50% en peso.

5 Punto 4: El comprimido de disgregación oral que se describe en uno de los puntos 1 a 3, en donde el comprimido comprende además uno o más aditivos elegidos entre el grupo que consiste en cargas, aglutinantes, agentes edulcorantes, agentes correctores del sabor o del olor, fragancias, agentes de fluidificación, agentes antiestáticos, agentes colorantes y agentes de recubrimiento.

Punto 5: El comprimido de disgregación oral que se describe en el Punto 3 o 4, en donde el comprimido consiste esencialmente en celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b), un almidón natural (c), un agente lubricante (d) y un ingrediente farmacéuticamente activo (e).

10 Punto 6: El comprimido de disgregación oral que se describe en el Punto 3, en donde el comprimido se obtiene mediante la adición de un agente lubricante (d) a una composición obtenida mezclando celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b) y un almidón natural (c), cada uno de los cuales está en forma de polvo o granular, y un ingrediente farmacéuticamente activo (e), y mediante moldeo por compresión de la composición.

15 Punto 7: El comprimido de disgregación oral que se describe en uno de los Puntos 1 a 5, en donde el comprimido se produce mediante moldeo por compresión por prensado directo.

Punto 8: El comprimido de disgregación oral que se describe en uno de los puntos 1 a 7, en donde la relación de mezcla del almidón natural (c) es de 9 a 30% en peso.

Punto 9: El comprimido de disgregación oral que se describe en uno de los puntos 1 a 8, en donde la relación de mezcla del agente lubricante (d) es de 0,01 a 1,0% en peso.

20 Punto 10: El comprimido de disgregación oral que se describe en el punto 4, en donde la relación de mezcla del aditivo es de 0,01 a 40% en peso.

Punto 11: El comprimido de disgregación oral que se describe en uno de los puntos 1 a 10, en donde el almidón natural (c) es al menos un tipo elegido entre el grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata.

25 Punto 12: El comprimido de disgregación oral que se describe en el Punto 11, en donde el almidón natural (c) es el almidón de maíz.

Punto 13: El comprimido de disgregación oral que se describe en uno de los Puntos 1 a 13, en el que el agente lubricante (d) es al menos un tipo elegido entre el grupo que consiste en ácido esteárico, estearato cálcico, estearil fumarato sódico, talco, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio.

30 Punto 14: El comprimido de disgregación oral que se describe en el Punto 13, en el que el lubricante (d) es estearato de magnesio.

Efecto de la invención

35 Se obtiene de acuerdo con la presente invención un comprimido de disgregación oral que posee tanto la dureza adecuada como la capacidad de disgregación rápida en la cavidad oral, y que experimenta reducción de la dureza menor y mantiene una buena capacidad de disgregación oral, incluso bajo condiciones húmedas.

Por esta razón, es posible proporcionar un comprimido de disgregación oral que muestra suficiente dureza del comprimido y una buena capacidad de disgregación en la cavidad oral, incluso si el comprimido se expone a condiciones de humedad en la configuración de la práctica médica o procesos de distribución comercial.

Modo mejor de llevar a cabo la invención

40 En lo que sigue se describe la presente invención con más detalle.

(a) Celulosa cristalina

45 La celulosa cristalina que se usa en la presente invención no está limitada de un modo particular, siempre y cuando permita la administración oral. Si el diámetro medio de partícula de la celulosa cristalina es grande, se siente la aspereza en la lengua después de la disgregación en la cavidad oral; por consiguiente, desde el punto de vista de la sensación de la toma de la medicina, el diámetro medio de partícula de la celulosa cristalina para una materia prima es preferiblemente 150 μm o menos, más preferiblemente 130 μm o menos, aún más preferiblemente 120 μm o menos. Si la densidad global de la celulosa cristalina para la materia prima es pequeña, el tiempo de disgregación oral después de la humidificación tiende a ser prolongado, de forma que la densidad aparente de la celulosa cristalina es preferiblemente de 0,1 a 0,5 g/cm^3 , más preferiblemente de 0,25 a 0,5 g/cm^3 . La densidad global se mide por la densidad aparente sin utilizar usando el aparato Scott Volumeter.

50

La relación de mezcla de la celulosa cristalina usada en la presente invención es, desde el punto de vista de la dureza y el tiempo de disgregación, de 9 al 60% en peso, preferiblemente de 9 al 59 % en peso, más preferiblemente de 9 a 53% en peso, aún más preferiblemente de 20 a 53 % en peso, con respecto al peso total del comprimido.

- 5 Como se ha mencionado en el presente texto, la relación de mezcla indica la relación de cada ingrediente al peso total del comprimido tomado como 100 % en peso.

10 Como ejemplos de la celulosa cristalina usada en la presente invención, pueden mencionarse CEOLUS (marca comercial registrada, PH-101, PH-102, PH-301, PH-302, PH-F20J, KG-800, KG-1000, ST-02: fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation), AVICEL (marca comercial registrada, PH-101, PH-102, PH-301, PH-302, FD-101, FD-301, FD-F20: fabricado por FMC BioPolymer), Celphere SCP (Asahi Kasei Chemicals Corporation), PHARMACEL (PHARMACEL 101, 102: GOKYO TRADING CO, LTD).

Estas celulosas cristalinas se pueden usar solas, y pueden también ser usadas combinando dos tipos o más.

(b) Compuestos de hidrógenofosfato cálcico.

15 Los compuestos de hidrógenofosfato cálcico utilizados en la presente invención incluyen hidrógenofosfato cálcico (fosfato cálcico dibásico), hidrógeno fosfato cálcico anhidro (fosfato cálcico dibásico anhidro), y dihidrógeno fosfato cálcico (fosfato cálcico monobásico). Estos compuestos de hidrógenofosfato cálcico no están particularmente limitados, siempre y cuando permitan la administración oral. La relación de mezcla de los compuestos de hidrógenofosfato cálcico utilizados en la presente invención es, desde el punto de vista de la dureza y el tiempo de disgregación, de 16 a 60 % en peso, preferiblemente de 30 a 60% en peso, con respecto al peso total del comprimido.

20 Como ejemplo del hidrógenofosfato cálcico utilizado en la presente invención, se puede mencionar hidrógenofosfato cálcico (estándar, FF: fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.). Como ejemplos del hidrógenofosfato cálcico anhidro usado en la presente invención, se puede mencionar el hidrógenofosfato cálcico anhidro (GS, GSH, pesado, estándar, ligero: fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y FUJICARIN (marca comercial registrada, fabricado por FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO, LTD.).

25 Si la sustancia del fármaco es inestable al agua, es preferible utilizar hidrógeno fosfato cálcico anhidro. Cuando un polvo mixto de las materias primas se comprime directamente para producir comprimidos, son eficaces el hidrógeno fosfato cálcico y el hidrógenofosfato cálcico anhidro para compresión directa. Como ejemplo de hidrógenofosfato cálcico para la formación directa de comprimidos, se puede mencionar hidrógenofosfato cálcico (FF: fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.). Como ejemplo de hidrógenofosfato cálcico anhidro para compresión directa, se puede mencionar hidrógenofosfato cálcico anhidro (GS, GSH: fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.).

30 Como ejemplos de dihidrógeno fosfato cálcico usado en la presente invención, puede ser mencionado fosfato cálcico monobásico (fabricado por Tohoku Kagaku Kogyo) y dihidrógenofosfato cálcico (fabricado por KOKUSAN CHEMICAL CO., fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd., fabricado por HAYASHI PURE CHEMICAL IND., LTD., fabricado por YONEYAMA CHEMICAL INDUSTRY Co., LTD.).

35 Como compuestos de hidrógenofosfato cálcico anteriormente descritos, se puede utilizar uno o dos o más elegidos entre el grupo que consiste en hidrógeno fosfato cálcico, hidrógenofosfato cálcico anhidro y dihidrógenofosfato cálcico.

(c) Almidones naturales.

40 Como almidones naturales utilizados en la presente invención, se pueden mencionar almidones naturales tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de batata, almidón de frijol chino, y almidón de tapioca. Estos almidones naturales pueden usarse solos, y también se pueden usar en combinación de dos o más tipos. De ellos, el almidón de maíz, el almidón de patata, el almidón de trigo, y el almidón de arroz son preferibles a causa del elevado efecto supresor sobre el retardo de la disgregación después de la humidificación. El almidón de maíz es más preferible desde el punto de vista de la dureza y de la capacidad de disgregación después de la humidificación.

La relación de mezcla de los almidones naturales es, desde el punto de vista de la dureza y el tiempo de disgregación, de 3 a 40 % en peso, preferiblemente de 3 a 30% en peso, aún más preferiblemente de 9 a 30% en peso, con respecto al peso total del comprimido.

45 Como ejemplos de almidones naturales, cabe mencionar el almidón de maíz Corn Starch (XX16)W: fabricado por NIHON SHOKUJIN KAKO CO, LTD, almidón de maíz: fabricado por San -Ei Gen F.F.I., Inc., fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD., fabricado por NIPPON STARCH CHEMICAL CO, fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), almidón de trigo (Matsutani Kiku: fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), almidón de arroz (almidón de arroz no glutinoso (Micropearl), torta de arroz de almidón en polvo (Motyl B): fabricado por Shimada Kagaku Kogyo), fécula de patata (Matsutani Himawari: fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd., fabricado

por JUNSEI CHEMICAL CO, fabricado por NIPPON STARCH CHEMICAL CO), almidón de batata (fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), almidón de frijol chino (fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), y almidón de tapioca (Matsutani Sakura: fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.).

(d) Lubricantes

5 Como agentes lubricantes utilizados en la presente invención, se pueden mencionar el estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, talco, ácido silícico anhidro ligero, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, y polietilenglicol, dándose preferencia al estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, talco, y ácido silícico anhidro ligero, más preferiblemente estearato de magnesio. Estos agentes lubricantes pueden ser utilizados solos, y se pueden usar en combinación de dos o más tipos.

10 En la presente invención, el lubricante se puede formular usando cualquiera de los métodos de lubricación externa y lubricación interna.

15 La relación de mezcla de agente lubricante es de 0,01 a 1,8% en peso, preferiblemente de 0,01 a 1,0% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 0,8% en peso, preferiblemente de un modo particular de 0,1 a 0,5% en peso, con respecto al peso total del comprimido. Se observó una tendencia en la que a medida que disminuye el contenido de lubricante es más probable que se restablezca la dureza del comprimido, y la tasa de retención de la dureza aumenta cuando el comprimido vuelve a un entorno de baja humedad después de la humidificación. Cuando el contenido de agente lubricante es elevado, el tiempo de disgregación después de la humidificación tiende a retrasarse; particularmente, si la relación de mezcla del agente lubricante es más del 2 % en peso, el tiempo de disgregación después de la humidificación es de 30 segundos o más. Al mismo tiempo, si el contenido de agente lubricante es menor que 0,01 %, es probable que ocurran fallos de formación de los comprimidos. El agente lubricante descrito anteriormente se puede utilizar también en una relación de mezcla de 0,25 a 0,95 % en peso.

(e) Ingredientes de eficacia.

25 Como se ha mencionado en el presente texto, un "ingrediente de eficacia" quiere decir un "agente activo farmacéuticamente".

El ingrediente de eficacia usado en el comprimido de disgregación oral de la presente invención puede ser cualquier ingrediente de eficacia. El ingrediente de eficacia usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre y cuando permita su administración oral. Por ejemplo, pueden mencionarse tónicos nutritivos; fármacos antiinflamatorios analgésicos antipiréticos; fármacos antipsicóticos; sedantes hipnóticos; fármacos antiespasmódicos; fármacos para el sistema nervioso central; agentes mejoradores del metabolismo cerebral; mejoradores de la circulación cerebral; fármacos antiepilépticos; fármacos simpaticomiméticos; digestivos estomacales; agentes antiulcerosos; mejoradores del movimiento del tracto gastrointestinal; antiácidos; expectorantes antitusivos; supresores del movimiento intestinal; antieméticos; estimulantes respiratorios; broncodilatadores; fármacos antialérgicos; agentes antihistamínicos; cardiotónicos; agentes antiarrítmicos; diuréticos; inhibidores de la ACE; antagonistas del Ca; antagonistas de All; vasoconstrictores; vasodilatadores coronarios; vasodilatadores; vasodilatadores periféricos; agentes antihiperlipidémicos; fármacos coleréticos; antibióticos cefem; fármacos antibacterianos orales; agentes quimioterapéuticos; fármacos de sulfonilureas; inhibidores de la α -glucosidasa; mejoradores de la resistencia a la insulina; secretagogos de insulina de acción rápida; inhibidores de DPPIV; remedios para complicaciones diabéticas; agentes anti-osteoporosis; agentes antirreumáticos; relajantes del músculo esquelético; narcóticos alcaloides; fármacos sulfa o sulfonamidas; remedios para la gota; inhibidores de la coagulación de la sangre; agentes antitumorales.

Específicamente, como ingrediente de eficacia en la presente invención pueden mencionarse tónicos nutritivos tales como vitaminas, minerales, aminoácidos, fármacos en bruto, y lactobacilos; fármacos antiinflamatorios analgésicos antipiréticos, tales como aspirina, acetaminofeno, etenzamida, ibuprofeno, cafeína, e indometacina; fármacos antipsicóticos como blonanserina, hidrocloreuro de lurasidona, citrato de tandospirona, hidrocloreuro de perospirona, reserpina, diazepam, fludiazepam, haloperidol, aripiprazol, e hidrocloreuro de nortriptilina; sedantes hipnóticos tales como nitrazepam, diazepam, triazolam, brotizolam, zolpidem y nimetazepam; fármacos antiespasmódicos, tales como hidrobromuro de escopolamina, fármacos para el sistema nervioso central tales como la zonisamida, droxidopa, citicolina, hidrocloreuro de biperideno, e hidrocloreuro de donepezil; mejoradores del metabolismo cerebral como hidrocloreuro de meclofexonato; mejoradores de la circulación cerebral, tales como vopocetina, fármacos antiepilépticos, como zonisamida, fenitoína, clonazepam, primidona, valproato sódico, carbamazepina, diazepam, etotoína y acetilfeneturida; fármacos simpaticomiméticos tales como hidrocloreuro de isoproterenol; digestivos estomacales como la diastasa, extracto de escopolia y pancreatina; agentes antiulcerosos, tales como cimetidina, lansoprazol, famotidina, sulpirida y gefarnato; mejoradores del movimiento del tracto gastrointestinal tales como citrato de mosaprida; antiácidos tales como aluminometasilicato de magnesio; expectorantes antitusivos tales como hidrocloreuro de cloperastina, hidrocloreuro de efedrina, y citrato de pentoxiverina; supresores del movimiento intestinal, tales como hidrocloreuro de loperamida; antieméticos tales como hidrocloreuro de difenidol; estimulantes respiratorios tales como tartrato de levalorfán; broncodilatadores tales como la teofilina; fármacos antialérgicos, tales como la elastina; agentes antihistamínicos tales como hidrocloreuro de difenhidramina; cardiotónicos como la cafeína

y la digoxina; agentes antiarrítmicos tales como el hidrocloreto de procainamida e hidrocloreto de arotinolo; diuréticos tales como isosorbida; inhibidores de la ACE como hidrocloreto de delapril, captopril y alacepril; antagonistas del Ca como la nifedipina, hidrocloreto de diltiazem, hidrocloreto de manidipina y besilato de amlodipina; antagonistas de AII, tales como candesartán, olmesartán y valsartán; vasoconstrictores tales como hidrocloreto de fenilefrina; vasodilatadores coronarios tales como hidrocloreto de carbocromén; vasodilatadores tales como limaprost alfadex; vasodilatadores periféricos tales como cinnarizina; agentes antihiperlipidémicos tales como simvastatina y pravastatina sódica; fármacos coleréticos tales como el ácido dehidrocólico; antibióticos cefem como cefalexina y cefaclor; fármacos antibacterianos orales como gatifloxacina y suparfloxacina; fármacos quimioterapéuticos tales como sulfametizol y trihidrato de ácido pipemídico; fármacos de sulfonilurea tales como gliclazida, glibenclamida, glimepirida; inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbose, voglibosa y miglitol; tales como agentes mejoradores de la resistencia a la insulina, tales como hidrocloreto de pioglitazona y rosiglitazona; biguanidas tales como metformina, buformina y fenformina; secretagogos de la insulina de acción rápida tales como nateglinida y mitiglinida cálcica hidrato; inhibidores de DPPIV tales como sitagliptina; remedios para complicaciones diabéticas tales como ranirestat y epalrestat; agentes anti-osteoporosis tales como etidronato disódico, agentes antirreumáticos tales como metotrexato; relajantes musculares esqueléticos tales como metocarbamol; fármacos antivertiginosos tales como hidrocloreto de meclizina; narcóticos alcaloides tales como hidrocloreto de morfina y opio; fármacos de sulfamidas tales como sulfisomidina; remedios para la gota tales como alopurinol; inhibidores de la coagulación de la sangre tales como dicumarol; agentes anti-tumorales, tales como 5-fluorouracilo y mitomicina, y similares.

El ingrediente de eficacia en la presente invención se puede elegir entre indometacina, blonanserina, hidrocloreto de lurasidona, citrato de tandospirona, hidrocloreto de perospirona, fludiazepam, haloperidol, hidrocloreto de nortriptilina, nimetazepam, zonisamida, droxidopa, hidrocloreto de biperidena, fenitoína, clonazepam, primidona, valproato sódico, etofoína, acetilfeneturida, pancreatina, cimetidina, sulpirida, gefarnato, citrato de mosaprida, hidrocloreto de efedrina, citrato de pentoxiverina, hidrocloreto de arotinolo, alacepril, besilato de amlodipina, la gatifloxacina, suparfloxacina, ácido pipemídico trihidrato, gliclazida, miglitol, lanilestat, etidronato disódico, alopurinol y similares.

Los ingredientes de eficacia mencionados anteriormente pueden estar en forma de sales o entidades libres distintas de las mencionadas anteriormente, siempre y cuando sean farmacéuticamente aceptables. Los ingredientes de eficacia pueden también estar en forma de solvatos, tales como solvatos de alcohol, o hidratos y similares. Se entiende que la relación de mezcla del ingrediente de eficacia en la presente invención incluye sales incluidas en los ingredientes de eficacia descritos anteriormente, disolventes de solvatos, y/o agua en los hidratos. Además, los ingredientes de eficacia mencionados anteriormente se pueden usar solos, o se pueden usar en combinación de dos tipos o más. Los ingredientes de eficacia también se pueden usar después de ser sometidos a un tratamiento para enmascarar los sabores desagradables, tales como el sabor amargo del ingrediente de eficacia. Como ejemplo de enmascaramiento, cabe mencionar el recubrimiento de un ingrediente de eficacia.

Como se ha mencionado en el presente texto, recubrimiento se refiere al recubrimiento de la totalidad o parte de la superficie de un ingrediente de eficacia con un ingrediente de recubrimiento. Como aparatos para este recubrimiento, cabe mencionar la máquina granuladora ordinaria de lecho fluidificado (incluyendo la máquina granuladora de lecho fluidificado de rotor, máquina granuladora de lecho fluidificado Wurster y similares); para suprimir el engrosamiento de las partículas en una etapa, se da preferencia a las máquinas granuladoras de lecho fluidificado Wurster equipadas con un aparato para la circulación forzada de un lado (por ejemplo, SPC, fabricada por POWREX CORPORATION, y similares), máquinas granuladoras de lecho fluidificado híbrido equipadas con un mecanismo de trituración (tipo de impulsor de tamiz, tipo de estator de cuchilla, tornillos cruzados, rompedoras de terrones y similares) (por ejemplo, el procesador de granulación y recubrimiento de partículas super finas SFP- 01, fabricado por POWREX CORPORATION, y similares), y las máquinas granuladoras en lecho fluidificado rotativo (por ejemplo, OMNITECS, fabricada por NARA MAQUINARIA CO., y similares). Como aparatos para el secado por pulverización, pueden usarse secadores de pulverización normales (fabricados por OKAWARA CORPORATION, fabricados por OHKAWARA KAKOKI Co. LTD., fabricados por Yamato, fabricados por Niro, y similares).

Cuando se utiliza una sustancia que experimenta interacción con los sucroalcoholes en un comprimido de disgregación oral, es de temer que se produzca una impureza en el comprimido; sin embargo, el comprimido de disgregación oral de la presente invención está libre del temor de tal incompatibilidad con otros ingredientes porque los sucroalcoholes no son esenciales, de forma que la sustancia se puede utilizar eficazmente como un ingrediente de eficacia o aditivo. Por ejemplo, se teme que un fármaco que tiene un grupo carboxilo experimente una reacción de deshidratación con un sucroalcohol para producir una impureza; sin embargo, en el caso del comprimido de disgregación oral de la presente invención no hay temor de que tal reacción de deshidratación pueda tener lugar porque los sucroalcoholes no son esenciales. Adicionalmente, el comprimido de disgregación oral de la presente invención puede tener una dureza adecuada incluso cuando es prensado a presiones de formación de comprimidos más bajas en comparación con los comprimidos de disgregación oral convencionales basados en sucroalcohol, de forma que el comprimido de disgregación oral de la presente invención es también eficaz cuando un fármaco recubierto que posiblemente tiene su recubrimiento destruido por la presión durante la formación del comprimido se utiliza como ingrediente de eficacia.

La relación de mezcla de un ingrediente de eficacia, desde el punto de vista de la dureza y el tiempo de disgregación, es preferiblemente de 0,01 a 50% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 25 % en peso, de un modo particularmente preferible de 0,01 a 10% en peso, relativo al peso total del comprimido.

Aditivos.

5 El comprimido de la presente invención puede comprender además varios aditivos de uso común para la fabricación de comprimidos si se requiere. Aunque se pueden utilizar aditivos, siempre y cuando la capacidad de disgregación y la capacidad de moldeo del comprimido de disgregación oral de la presente invención no se vean afectados, la relación de mezcla del aditivo es normalmente de 0,01 a 40% en peso, preferiblemente de 0,01 a 20% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 10 % en peso.

10 Como ejemplos de aditivos se pueden mencionar cargas, aglutinantes, agentes edulcorantes, correctores del sabor y/o correctores del olor, fragancias, agentes fluidificantes, agentes antiestáticos, agentes colorantes y agentes de recubrimiento. Además de los almidones naturales, se pueden añadir como aditivos agentes disgregantes que no influyan en el efecto de la presente invención. Los aditivos anteriormente descritos se pueden usar solos, o se pueden utilizar en mezcla de dos o más tipos en una relación elegida opcionalmente.

15 Como ejemplos de carga descrita anteriormente se pueden mencionar xilitol, sorbitol, trehalosa, glucosa, azúcar suave blanco, hidratos de lactosa, sulfato cálcico y carbonato cálcico.

20 Como ejemplos de aglutinante descrito anteriormente, puede mencionarse goma arábica, goma arábica en polvo, almidón parcialmente gelatinizado, gelatina, agar, dextrina, pululano, povidona, poli(alcohol vinílico), etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carmelosa, carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Como ejemplos de los agentes edulcorantes descritos anteriormente, se pueden mencionar aspartamo, acesulfamo de potasio, fructosa, jarabe de maltosa reducida, glicirricinato dipotásico, sacarina, sacarina sódica, sucralosa, stevia, y taumatina.

25 Como ejemplos de los correctores de sabor y correctores de olor descritos anteriormente, cabe mencionar los aminoácidos y las sales de los mismos tales como aspartato de sodio, alanina, arginina, glicina, glutamina, glutamato de arginina, hidrocloreuro de ácido glutámico, y glutamato de sodio, ácidos orgánicos tales como ácido adipico, ascórbico ácido, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, y ácido málico, regaliz, citrato de trietilo, taurina, y ácido tánico.

30 Como ejemplos de las fragancias anteriormente descritas, cabe mencionar esencia de naranja, aceite de naranja, caramelo, alcanfor, aceite de canela, aceite de menta verde, esencia de fresa, esencia de chocolate, sabor a cereza, aceite de abeto, aceite de pino, aceite de poleo, sabor de vainilla, esencia amarga, sabor a frutas, esencia de menta, sabor mixto, sabor a menta, mentol, polvo de limón, aceite de limón y aceite de rosas.

Como ejemplos de los agentes de fluidificación descritos anteriormente, cabe mencionar el dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico anhidro pesado, y dióxido de titanio.

35 Como ejemplos de agentes antiestáticos descritos anteriormente, cabe mencionar el dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

40 Como ejemplos de agentes colorantes descritos anteriormente, se pueden mencionar colores alimentarios, tales como el Food Color Red N° 3, Food Color Yellow N° 5, y Food Color Blue N° 1, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido de hierro marrón, óxido férrico negro, clorofila de cobre, clorofila de cobre sódica, riboflavina, y té verde en polvo.

45 Como ejemplos de los agentes de recubrimiento descritos anteriormente, cabe mencionar líquidos de dispersión de copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, polvo de goma arábica, etilcelulosa, Opadry, cera de carnauba, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, carmelosa sódica, copolímero de ácido metacrílico seco, alcohol estearílico, cetanol, goma laca, gelatina, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano, povidona, alcohol polivinílico, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, copolímero de alcohol de polivinilo, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo y metacrilato de metilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, mezcla de ácido fumárico - ácido esteárico - dietilaminoacetato de polivinilacetato - hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico y copolímero de metacrilato de 2-metil-5-vinilpiridina y ácido metacrílico.

50 Comprimidos de disgregación oral.

En la presente invención, un comprimido de disgregación oral significa un comprimido que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, incluso cuando se ingiere sin agua, normalmente un comprimido que se disgrega sólo con la saliva en la cavidad oral en 30 segundos (preferiblemente en 28 segundos, más preferiblemente en 25 segundos). Se recomienda que el comprimido de disgregación oral tenga un nivel de dureza del comprimido que no produzca

grietas o defectos cuando se toman fuera de PTP. Específicamente, el comprimido de disgregación oral de la presente invención tiene una dureza absoluta de 1,0 N/mm² o más, preferiblemente 1,5 N/mm² o más, más preferiblemente 2,0 N/mm² o más. La dureza absoluta es un valor calculado a partir de la dureza medida usando un comprobador de dureza de comprimidos y el área de la sección transversal del comprimido (= diámetro x espesor) de la forma siguiente.

5

Dureza absoluta [N/mm²] = dureza [N] ÷ (diámetro del comprimido [mm] x espesor del comprimido [mm])

Además, el comprimido de disgregación oral de la presente invención es un comprimido de disgregación oral que experimenta una pequeña reducción de la dureza incluso cuando se almacena bajo condiciones húmedas. Por ejemplo, incluso cuando el comprimido de disgregación oral se almacena a 40 °C y a una humedad relativa de 75 % durante 3 días, su dureza absoluta es 1,0 N/mm² o más, preferiblemente de 1,5 N/mm² o más, más preferiblemente de 2,0 N/mm² o más.

10

En el presente documento se utiliza como índice del grado de mantenimiento de la dureza antes de la humidificación (un índice que indica el grado de supresión de la reducción de la dureza después de la humidificación) la tasa de retención de la dureza, que se indica por la ecuación que se expone a continuación.

15

Tasa de retención de la dureza (%) = dureza absoluta después de la humidificación ÷ dureza absoluta antes de la humidificación × 100

En la presente invención, la tasa de retención de la dureza, por ejemplo, cuando las condiciones húmedas son el almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa de 75 % durante 3 días, es normalmente 50 % o más, preferiblemente 53 % o más, más preferiblemente 55 % o más, más preferiblemente 60 % o más.

20

En la presente invención, "un comprimido de disgregación oral que consiste esencialmente en (a) celulosa cristalina, (b) un compuesto de hidrógenofosfato cálcico, (c) un almidón natural, (d) un lubricante y (e) un ingrediente de eficacia" significa un comprimido de disgregación oral que puede contener, además de (a) celulosa cristalina, (b) un compuesto de hidrógenofosfato cálcico, (c) un almidón natural, (d) un lubricante y (e) un ingrediente de eficacia, los aditivos anteriormente descritos, siempre y cuando el efecto de la presente invención no se vea afectado.

25

Específicamente, la relación de mezcla de aditivo es normalmente 0,01 a 40 % en peso, preferiblemente de 0,01 a 20% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 10% en peso. Sin embargo, si el aditivo incluye un agente disgregante distinto de almidones naturales, la relación de mezcla del disgregante que no sean los almidones naturales es de 0,01 a 5% en peso.

30

En la presente invención, "celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b) y un almidón natural (c), cada uno de los cuales está en forma de polvo o granular" significa celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b) y un almidón natural (c) en donde cada uno de los ingredientes de celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b), y un almidón natural (c) se compone de un solo ingrediente en forma de polvo o granular sin ser granulado con otros ingredientes.

35

En el marco de la práctica médica, como las farmacias dispensadoras, son probables los cambios ambientales. En lo que se refiere a la humedad, en particular, los fármacos pueden estar expuestos a un ambiente húmedo debido a una influencia del tiempo en las zonas horarias en las que no está en funcionamiento el aire acondicionado.

40

En el marco de la práctica médica en estas condiciones, es deseable crear un comprimido de disgregación oral que mantenga las propiedades físicas del comprimido, incluso después de sacados del envase PTP o paquete de fármaco; con este fin, sin embargo, es deseable que no sólo "la dureza después de la humidificación" cumpla un criterio concreto, sino también que la alteración debida al humedecimiento sea pequeña, esto es, que la "tasa de retención de la dureza" sea elevada. El hecho de que la "tasa de retención de la dureza" sea baja significa que el cambio en el interior del comprimido al humedecerse es grande, lo que a su vez es probable que cause grietas y defectos en el comprimido.

45

Incluso si el comprimido de disgregación oral se expone a un ambiente húmedo en un momento fuera de las horas de funcionamiento en el marco de la práctica médica, es poco probable que se formen grietas y defectos durante el trabajo de embalaje todo-en-uno utilizando una máquina de envasado de comprimidos, siempre y cuando la dureza se restablezca cuando la humedad se controla en niveles bajos durante las horas de funcionamiento, por lo que esto es sustancialmente no problemático.

50

En la presente invención, por ejemplo, cuando las condiciones de humedad son un almacenamiento cíclico que implica repeticiones de humedecimiento y secado (a 25 °C y una humedad relativa de 75 % durante 3 días, a 25 °C y una humedad relativa de 11 % durante 1 día, a 25 °C y una humedad relativa de 75 % durante 3 días, a 25 °C y una humedad relativa de 11 % durante 1 día), la tasa de retención de la dureza es preferiblemente 70 % o más, más preferiblemente 75 % o más, lo más preferiblemente 80 % o más.

55

Una característica de la presente invención reside en el hecho de que no sólo antes de la humidificación, sino también después de la humidificación, se muestran una alta dureza del comprimido y un tiempo de disgregación adecuado, y que la diferencia en la dureza del comprimido antes de la humidificación y después de la humidificación

es pequeña, esto es, la tasa de retención de la dureza es alta. Específicamente, el comprimido de disgregación oral de la presente invención cumple con los requisitos de que la dureza absoluta antes de la humidificación y después de la humidificación debe ser 1,0 N/mm² o más, el tiempo de disgregación oral antes de la humidificación y después de la humidificación debe estar dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza debe ser 50 % o más.

5 Más preferiblemente, el comprimido de disgregación oral de la presente invención cumple los requisitos de que la dureza absoluta antes de la humidificación y después de la humidificación debe ser 1,5 N/mm² o más, el tiempo de disgregación oral antes de la humidificación y después de la humidificación debe estar dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza debe ser de 55 % o más. Más preferiblemente, el comprimido de disgregación oral de la presente invención cumple con los requisitos de que la dureza absoluta antes de la humidificación y después de la humidificación debe ser 2,0 N/mm² o más, el tiempo de disgregación oral antes de la humidificación y después de la humidificación debe estar dentro de los 28 segundos, y la tasa de retención de la dureza debe ser de 60 % o más. Lo más preferiblemente, el comprimido de disgregación oral de la presente invención cumple con los requisitos de que la dureza absoluta antes de la humidificación y después de la humidificación debe ser 2,0 N/mm² o más, el tiempo de disgregación oral antes de la humidificación y después de la humidificación debe estar dentro de los 25 segundos, y la tasa de retención de la dureza debe ser de 60 % o más. Como ejemplos de las condiciones de humedad descritas anteriormente se pueden mencionar el almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días.

El método de producción del comprimido de disgregación oral de la presente invención no está particularmente limitado, y puede ser un método elegido opcionalmente. Por ejemplo, el comprimido puede obtenerse mezclando 20 celulosa cristalina, un compuesto de hidrógenofosfato cálcico, un almidón natural, un ingrediente de eficacia elegido opcionalmente, un lubricante y, si se requiere, aditivos, y después moldeando por compresión directamente la mezcla (es decir, formación directa de comprimidos). Específicamente, se puede mencionar un método en el que se añade un lubricante (d) a una composición obtenida mediante la mezcla de celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b) y un almidón natural (c), cada uno de los cuales está en forma de polvo o granular, y un 25 ingrediente de eficacia (e), y moldeando por compresión la composición. El ingrediente de eficacia (e) puede ser usado después de ser recubierto por un método conocido per se con el fin de enmascarar el sabor amargo, controlar la liberación del fármaco tal como mediante un preparado de liberación sostenida, estabilizar el fármaco, y mejorar la productividad (por ejemplo, mejora de la fluidez, mejora de la capacidad de mezcla, prevención de fallos en la formación de comprimidos) y similares. En los casos en que es afectada la uniformidad del contenido del ingrediente de eficacia, tales como por la propiedad de agregación o de gran tamaño de los cristales de cada ingrediente usado, cada ingrediente del comprimido se puede ajustar a un diámetro de partícula que asegure la uniformidad del contenido por medio de una técnica tal como la molienda antes de mezclar o después de mezclar. Si es necesario, la mezcla se puede granular con un aglutinante, y a continuación puede ser moldeada por compresión.

35 Generalmente los comprimidos se producen a menudo de forma tal que el contenido de agua del comprimido sea bajo en consideración a la estabilidad del fármaco. En la presente invención, se observa una tendencia en la que la tasa de retención de la dureza del comprimido puede mantenerse en niveles altos teniendo un alto contenido de agua en el comprimido justo después de la formación de dichos comprimidos. Aunque el contenido de agua del comprimido después de la formación de los comprimidos no está particularmente limitado, el valor de la actividad del agua (water activity aw) es preferiblemente aw de 0,3 a 0,9, más preferiblemente aw de 0,6 a 0,8. Como se 40 menciona en el presente texto, el valor de la actividad de agua se expresa a partir de la relación de la presión de vapor de agua (P) del recipiente hermético que contiene la composición y la presión de vapor del agua pura (P₀) a esa temperatura, como se muestra en la ecuación que sigue.

$$\text{Valor de la actividad del agua} = P \div P_0$$

Los valores de la actividad del agua se pueden medir usando un aparato, por ejemplo, un medidor portátil de la actividad de agua (Pawkit, fabricado por Decagon Devices) y similares. Para ajustar el contenido de agua del comprimido justo después de la formación de los comprimidos, la etapa de moldeo por compresión puede ser precedida por la etapa de humectación de la composición.

El método de conformación del comprimido de disgregación oral de la presente invención no está limitado en particular; se emplean métodos de moldeo por compresión con el uso de una máquina de formación de comprimidos 50 rotatoria, una máquina de formación de comprimidos por troquelado único o una máquina de prensa hidráulica de aceite, y similares. La presión del moldeo por compresión no está particularmente limitada, siempre y cuando confiera resistencia suficiente al comprimido.

La forma de los comprimidos usados en la presente invención no está particularmente limitada; los comprimidos pueden asumir cualquiera de las formas de comprimidos redondos, comprimidos R redondos, comprimidos redondos de borde biselado, comprimidos de varias formas irregulares, y similares, y pueden prepararse como comprimidos 55 ranurados.

El comprimido de disgregación oral de la presente invención permite la formación directa de comprimidos después de que se han mezclado las materias primas, y se puede producir por un método simple tal como granulación; dado que el comprimido de disgregación oral no requiere una etapa especial tal como el secado por pulverización, la

operación de fabricación es simple y el comprimido de disgregación oral es económico en términos de coste de fabricación.

Ejemplos

5 La presente invención se explica a continuación con más detalle, haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, que no deben considerarse como limitantes.

En los Ejemplos, el hidrógeno fosfato cálcico anhidro, el almidón de maíz, el estearato de magnesio y la carmelosa empleados eran los mencionados a continuación, a menos que se especifique otra cosa en particular.

10 Hidrógenofosfato cálcico anhidro (GS: fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), estearato de magnesio (ligero, planta: fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), almidón de maíz (almidón de maíz (xx16) W: fabricado por NIHON SHOKUHIN KAKO Co., Ltd), carmelosa (NS- 300: fabricada por Gotoku Yakuhin).

15 La celulosa cristalina utilizada tenía varios valores medios de densidades aparentes que se mencionan a continuación. En los ejemplos que siguen se indican los nombres comerciales. CEOLUS PH-101 (0,29 g/cm³), CEOLUS PH-102 (0,30 g/cm³), CEOLUS PH-301 (0,41 g/cm³), CEOLUS PH-302 (0,43 g/cm³), CEOLUS KG-802 (0,21 g/cm³), CEOLUS PH-F20J (0,23 g/cm³) (todos fabricados por Asahi Kasei Chemicals Corporation, los números entre paréntesis indican el promedio de la densidad aparente).

Como prensa hidráulica de aceite a usar para la perforación de comprimidos, se utilizó una máquina de conformación manual TB-20H (fabricado por NPa System Co., LTD.).

La dureza de los comprimidos y el tiempo de disgregación oral de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se midieron mediante los métodos de ensayo que siguen.

20 Dureza del comprimido: Usando un comprobador de dureza de comprimidos (TH-203MP: fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.), se midió la fuerza necesaria para aplastar un comprimido en la dirección del diámetro. Usando el valor de la dureza medido por el medidor de dureza de comprimidos, se calcula la dureza absoluta a partir de la fórmula que sigue.

$$\text{dureza absoluta [N/mm}^2\text{]} = \text{dureza [N]} \div (\text{diámetro del comprimido [mm]} \times \text{espesor del comprimido [mm]})$$

25 Tiempo de disgregación oral: Se puso un comprimido en la cavidad bucal, y se midió el tiempo antes de la disgregación completa del comprimido. Después de la prueba, el contenido se escupió, y la cavidad bucal se lavó con agua limpia.

Ejemplo Comparativo 1

<formulación sin agente disgregante>

30 Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH- 101), hidrógenofosfato cálcico anhidro y estearato de magnesio en las proporciones que se indican en la Tabla 1. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar comprimidos (condiciones de formación de comprimidos: presión de formación de los comprimidos 6 kN, 120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado).

Tabla 1

35 Formulación sin relación de formulación de disgregante (% en peso)

componente	Ej. Comp. 1-1	Ej. Comp. 1-2	Ej. Comp. 1-3	Ej. Comp. 1-4	Ej. Comp. 1-5	Ej. Comp. 1-6	Ej. Comp. 1-7
celulosa cristalina	79,4	69,4	59,5	49,6	39,7	29,8	19,8
hidrógeno fosfato cálcico anhidro	19,8	29,8	39,7	49,6	59,5	69,4	79,4
estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

40 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo condiciones de 40 °C y humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. Antes de la humidificación, los comprimidos eran buenos y mostraron una dureza de 1,0 N/mm² o más y un tiempo de disgregación dentro de los 30 segundos, pero los comprimidos después de la humidificación mostraron un tiempo de disgregación oral de más de 100 segundos y no lograron mantener una buena propiedad de disgregación.

Tabla 2

Comparación de la formulación sin disgregante

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. Comp. 1-1	6,9	4,1	59	72	no menos de 120
Ej. Comp. 1-2	6,7	3,7	55	46	no menos de 120
Ej. Comp. 1-3	6,5	3,6	55	24	no menos de 120
Ej. Comp. 1-4	5,7	3,3	58	24	117
Ej. Comp. 1-5	4,7	3,1	66	20	110
Ej. Comp. 1-6	3,9	2,0	51	20	110
Ej. Comp. 1-7	2,8	1,4	50	19	no menos de 120

Ejemplo 1 y Ejemplo Comparativo 2

5 <Tipo de agente disgregante (1)>

Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógenofosfato cálcico anhidro y cada agente disgregante en las proporciones indicadas en la Tabla 3, se añadió estearato de magnesio al polvo mezclado y se siguieron mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar comprimidos (condiciones de formación de comprimidos: presión de formación de comprimidos 6 kN, 120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado).

10 Como agente disgregante se utilizaron almidón de maíz, crospovidona (KollidonCL: fabricado por BASF Japón), carmelosa, carboximetilalmidón sódico (EXPLOTAB: fabricado por Kimura Sangyo Co., Ltd.), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol: fabricado por GOKYO TRADING CO., LTD), carmelosa cálcica (ECG-505: fabricado por GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD), e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-11: fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

Tabla 3

Tipo de disgregante relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 1	Ej. Comp. 2-1	Ej. Comp. 2-2	Ej. Comp. 2-3	Ej. Comp. 2-4	Ej. Comp. 2-5	Ej. Comp. 2-6
Celulosa cristalina	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7
Hidrógeno fosfato cálcico anhidro	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5
varios desintegrantes	almidón de maíz	10,0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	crospovidona	<input type="checkbox"/>	10,0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	carmelosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10,0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	carboximetil almidón sódico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10,0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	croscarmelosa sódica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10,0	<input type="checkbox"/>
	carmelosa cálcica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10,0
	hidroxipropil celulosa de baja sustitución	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

20 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo unas condiciones de 40 °C y humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Cuando se añadió almidón de maíz como agente disgregante, se mantuvieron una dureza absoluta de 1,0 N/mm² o superior y un tiempo de disgregación oral dentro de los 30 segundos antes y después de la humidificación, y la tasa de retención de la dureza pudo mantenerse tan elevada como no menos del 50 % (Ejemplo 1).

- 5 Por otra parte, cuando se utilizó otro disgregante, ninguno de ellos satisfizo todos los criterios de dureza absoluta de 1,0 N/mm² o superior antes y después de la humidificación, el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza no inferior al 50 %.

Tabla 4

Comparación del tipo de disgregante

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. 1 (almidón de maíz)	4,8	2,9	60	11	20
Ej. Comp. 2-1 (crospovidona)	4,0	1,2	30	10	16
Ej. Comp. 2-2 (carmelosa)	4,6	1,8	39	7	12
Ej. Comp. 2-3 (carboximetilalmidón sódico)	3,2	1,5	47	20	60
Ej. Comp. 2-4 (croscarmelosa sódica)	4,7	2,2	47	42	60
Ej. Comp. 2-5 (carmelosa cálcica)	4,4	2,2	50	9	39
Ej. Comp. 2-6 (hidroxipropil celulosa de baja sustitución)	5,6	3,1	55	12	31

- 10 Ejemplo 2 y Ejemplo Comparativo 3

<tipo de agente disgregante (2)>

Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y cada disgregante en las proporciones indicadas en la Tabla 5, se añadió estearato de magnesio al polvo mezclado y se siguieron mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar comprimidos (condiciones de formación de comprimidos: presión de formación de comprimidos 6 kN, 120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado).

- 15 Como disgregante se utilizaron almidón de maíz y carmelosa. Con fines comparativos, también se preparó de la misma manera un comprimido sin disgregante.

Tabla 5

Efecto del almidón de maíz relación de formulación (% en peso)

componente	Ej. 2	Ej. Comp. 3-1	Ej. Comp. 3-2
celulosa cristalina	36,0	36,0	40,0
hidrógeno fosfato cálcico anhidro	53,9	53,9	59,9
almidón de maíz	10,0	□	□
carmelosa	□	10,0	□
estearato de magnesio	0,1	0,1	0,1
total	100,0	100,0	100,0

5 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación durante un período determinado bajo unas condiciones de 40 °C y humedad relativa del 75 %. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Quando se añadió almidón de maíz, el comprimido era bueno incluso después de 14 días de humidificación, ya que la dureza absoluta fue de 1,0 N/mm² o más, se mantuvo el tiempo de disgregación oral dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza no era inferior al 50 %.

10 Por otro lado, cuando se añadió carmelosa, la tasa de retención de la dureza era ya inferior al 50 % 3 días después de la humidificación, y la humidificación afectó grandemente a las propiedades del comprimido. Cuando la preservación de la humidificación se extendió a 14 días, la tasa de retención de la dureza se redujo al 40 %. En esta etapa, se observó una ligera concavidad y convexidad sobre la superficie del comprimido. Cuando no se añadió disgregante, el tiempo de disgregación oral se prolongó a medida que se prolongaba el período de humidificación, y el tiempo de disgregación oral fue acusadamente lento y fue de 115 segundos a los 14 días después de la humidificación.

El comprimido de disgregación oral de la presente invención que usa un almidón natural como disgregante es superior a comprimidos de disgregación oral que usan carmelosa como disgregante, ya que mantiene la dureza después de conservación en condiciones de humidificación.

20 Tabla 6

Comparación del efecto del almidón de maíz (condiciones de almacenamiento: 40 °C, humedad relativa 75 %)

	período de preservación de la humidificación	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [segundos]	
		antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. 2 (almidón de maíz)	3 días	6,3	4,3	68	11	16
	7 días		4,6	73		16
	14 días		4,2	67		16
Ej. Comp. 3.1 (carmelosa)	3 días	6,7	3,2	48	10	12
	14 días		2,7	40		16
Ej. Comp. 3.2 (sin disgreg.)	3 días	6,2	4,1	66	19	24
	7 días		4,6	74		38
	14 días		4,0	65		115

25 En la farmacia de dispensación y similares, se supone un cambio de humedad entre dentro del horario comercial y fuera del mismo. Por consiguiente, los comprimidos producidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 3-1 fueron almacenados cíclicamente a 25 °C (2 repeticiones de un ciclo de 3 días a una humedad relativa del 75 %, después un día a una humedad relativa del 11 %). Se midieron la dureza de los comprimidos y el tiempo de disgregación oral antes y después de la preservación. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

Cuando se añadió almidón de maíz, la tasa de retención de la dureza fue del 95 %, lo que indica que casi no hay ninguna disminución de la dureza. En cambio, cuando se añadió carmelosa, la dureza disminuyó en no menos del 30 %.

Tabla 7

5 Comparación del efecto del almidón de maíz (almacenamiento cíclico a 25 °C).

Comparación de la formulación sin disgregante

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. 2 (almidón de maíz)	6,3	6,0	95	11	10
Ej. Comp. 3-1 (carmelosa)	6,7	4,5	67	10	11

condiciones de almacenamiento cíclico:

10 25 °C humedad relativa 75 % 3 días → 25 ° C humedad relativa 11 % un día → 25 °C humedad relativa 75 % 3 días → 25 ° C, humedad relativa 11 % un día

De los resultados anteriores se desprende que, con la adición de almidón de maíz, puede ser restablecida la dureza del nivel casi antes de la humidificación cuando se produce de nuevo un entorno de baja humedad después de la exposición a un entorno de humidificación en un marco clínico.

Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativo 4

15 <Tipo de almidones naturales>

20 Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógenofosfato cálcico anhidro y cada almidón en las proporciones indicadas en la Tabla 8, se añadió estearato de magnesio al polvo mezclado y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar comprimidos (condiciones de formación de comprimidos: presión de formación para almidón de patata (4 kN), distintos de almidón de patata (6 kN), 120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado).

25 Como almidón se utilizaron almidón de maíz, almidón de trigo (Matsutani Kiku: fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), almidón de arroz (almidón de arroz no glutinoso: fabricado por Shimada Kagaku Kokyo), fécula de patata (Matsutani Himawari: fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), almidón pregelatinizado (AMICOL C: fabricado por NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.) almidón pregelatinizado parcialmente (almidón 1500: fabricado por Japan Colorcon Ltd.).

Tabla 8 Tipo de almidones naturales relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 3-1	Ej. 3-2	Ej. 3-3	Ej. 3-4	Ej. Comp. 4-1	Ej. Comp. 4-2
Celulosa cristalina	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7
Hidrógenofosfato cálcico anhidro	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5
Almidones naturales	almidón de maíz	10,0	□	□	□	□
	almidón de trigo	□	10,0	□	□	□
	almidón de arroz	□	□	10,0	□	□
	almidón de patata	□	□	□	10,0	□
almidón pregelatinizado (AMICOL C)	□	□	□	□	10,0	□
almidón parcialmente pregelatinizado (almidón 1500)	□	□	□	□	□	10,0
estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

5 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo condiciones de 40 °C y humedad relativa 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9. Cuando se añadieron almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata como agente disgregante, se cumplieron los criterios de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza de no menos de 50 %, y se manifestaron efectos similares a los del almidón de maíz.

Por otro lado, cuando se añadió almidón procesado tal como AMICOL C y almidón 1500, no pudo suprimirse el retraso de la disgregación después de la humidificación y el tiempo de disgregación oral pasó de los 30 segundos.

10 Tabla 9 Comparación del tipo de almidones naturales

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. 3-1 (almidón de maíz)	4,8	2,9	60	11	20
Ej. 3-2 (almidón de trigo)	5,3	3,1	58	12	22
Ej. 3-3 (almidón de arroz)	6,7	4,3	64	15	30
Ej. 3-4 (almidón de patata)	3,3	2,0	61	12	20
Ej. Comp. 4-1 (almidón pregelatinizado (AMICOL C))	5,4	3,0	56	35	no menos de 120
Ej. Comp. 4-2 (almidón parcialmente pregelatinizado (almidón 1500))	4,7	2,4	51	18	95

Ejemplo 4

<Tipo de celulosa cristalina>

15 Varias celulosas cristalinas, hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz se mezclaron en las relaciones que se indican en la Tabla 10, se añadió estearato de magnesio al polvo de la mezcla y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar comprimidos (condiciones de formación de comprimidos: presión de formación de comprimidos CEOLUS KG- 802 y PH-F20J (4 kN), distinto de CEOLUS KG-802 y PH-F20J (6 kN), 120 mg/comprimido, 7 mm de diámetro, forma redonda con borde biselado).

Tabla 10

20 Tipo de celulosa cristalina relación de formulación (% en peso)

Componente		Ej. 4-1	Ej. 4-2	Ej. 4-3	Ej. 4-4	Ej. 4-5	Ej. 4-5
Densidad global de la celulosa cristalina (nombre comercial)	0,21 g/cm ³ (CEOLUS KG-802)	35,7	□	□	□	□	□
	0,23 g/cm ³ (CEOLUS PH-F20J)	□	35,7	□	□	□	□
	0,29 g/cm ³ (CEOLUS PH-101)	□	□	35,7	□	□	□
	0,30 g/cm ³ (CEOLUS PH-102)	□	□	□	35,7	□	□
	0,41 g/cm ³ (CEOLUS PH-301)	□	□	□	□	35,7	□
	0,43 g/cm ³ (CEOLUS PH-302)	□	□	□	□	□	35,7
Hidrógenofosfato cálcico anhidro		53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5
Almidón de maíz		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Usando los comprimidos obtenidos, se midió la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo unas condiciones de 40 °C y humedad relativa 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 11. Cualquier celulosa cristalina usada satisfacía las condiciones de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior, y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza de no menos del 50 %. A partir de los aspectos del tiempo de disgregación oral después de la humidificación, son preferibles CEOLUS PH-101 (0,29 g/cm³), CEOLUS PH-102 (0,30 g/cm³), CEOLUS PH-301 (0,41 g/cm³) y CEOLUS PH-302 (0,43 g/cm³), y la densidad aparente de celulosa cristalina era 0,29 - 0,43 g/cm³.

Tabla 11

10 Comparación del tipo de celulosa cristalina

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. 4-1 (0,21 g/cm ³)	4,1	2,5	61	14	25
Ej. 4-2 (0,23 g/cm ³)	4,2	2,8	67	18	28
Ej. 4-3 (0,29 g/cm ³)	4,8	2,9	60	11	20
Ej. 4-4 (0,30 g/cm ³)	5,0	3,2	64	11	20
Ej. 4-5 (0,41 g/cm ³)	4,1	2,8	68	9	16
Ej. 4-6 (0,43 g/cm ³)	4,0	2,6	65	12	16

Los números entre paréntesis indican la densidad global de la celulosa cristalina.

Ejemplo 5

<Tipo de lubricante>

15 Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógenofosfato cálcico anhidro y almidón de maíz en las relaciones indicadas en la Tabla 12, se añadió a la mezcla de polvo un agente lubricante y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado) a una presión de formación de comprimidos de 6 kN. Como lubricante se empleó ácido esteárico (ácido esteárico A: fabricado por Nippon Fine Chemical), estearato cálcico (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), estearilfumarato sódico (PRUV: fabricado por Kimura Sangyo Co., Ltd.), talco (fabricado por Hayashi-Kasei Co., Ltd.), ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200: fabricado por NIPPON AEROSIL).

Tabla 12 Tipo de lubricante relación de formulación (% en peso).

Componente	Ej. 5-1	Ej. 5-2	Ej. 5-3	Ej. 5-4	Ej. 5-5
celulosa cristalina	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7
Hidrógenofosfato cálcico anhidro	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5
Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Varios lubricantes	Ácido esteárico	0,8	□	□	□
	Estearato cálcico	□	0,8	□	□
	Estearil fumarato sódico	□	□	0,8	□
	Talco	□	□	□	0,8
	Ácido silícico anhidro ligero	□	□	□	□
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

- 5 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 13. Con cualquier lubricante, se satisficieron todos los criterios de la dureza absoluta antes y después de la humidificación y del tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación, y la tasa de retención de la dureza, y efectos similares se manifestaron independientemente del tipo de lubricante.

Tabla 13 Comparación del tipo de lubricante

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. 5-1 (ácido esteárico)	5,5	4,0	73	1°5	21
Ej. 5-2 (estearato cálcico)	5,2	3,7	71	13	16
Ej. 5-3 (estearil fumarato sódico)	6,4	4,0	63	10	14
Ej. 5-4 (talco)	7,0	4,6	66	16	5
Ej. 5-5 (ácido silícico anhidro ligero)	6,6	4,0	61	5	7

Ejemplo 6 y Ejemplo Comparativo 5

- 10 <Relación de mezcla de hidrógenofosfato cálcico anhidro>

Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz en las relaciones indicadas en la Tabla 14, se añadió a la mezcla de polvo estearato de magnesio y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado) a una presión para la formación de comprimidos de 6 kN.

- 15 Tabla 14 Relación de mezcla de hidrógenofosfato cálcico anhidro relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 5-1	Ej. 6-1	Ej. 6-2	Ej. 6-3	Ej. comp. 5-2	Ej. comp. 5-3
Celulosa cristalina	69,2	59,2	49,2	29,2	19,2	9,2
Hidrógenofosfato cálcico anhidro	20,0	30,0	40,0	60,0	70,0	80,0
Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 15.

- 20 Cuando la relación de mezcla de hidrógenofosfato cálcico anhidro era 30 - 60 % en peso, se cumplieron los criterios de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza de no menos del 50 %, y se obtuvo un buen comprimido. Cuando la relación de mezcla de hidrógenofosfato cálcico anhidro era 20 % en peso y no menos de 70 % en peso, la dureza absoluta después de la humidificación y la tasa de retención de la dureza satisficieron los criterios, pero el tiempo de disgregación oral después de la humidificación es superior a los 30 segundos, no consiguiendo así satisfacer el criterio.
- 25

Tabla 15 Comparación de la relación de mezcla de hidrógeno fosfato cálcico anhidro

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. comp. 5-1 (20% peso)	6,9	4,5	65	18	33
Ej. 6-1 (30% en peso)	6,4	4,3	67	19	27
Ej. 6-2 (40% en peso)	5,0	3,9	78	10	21
Ej. 6-3 (60% en peso)	3,8	3,0	79	10	29
Ej. comp. 5-2 (70% peso)	3,9	2,4	62	8	33
Ej. comp. 5-3 (80% peso)	2,5	1,5	60	5	50

Los números entre paréntesis indican relación de mezcla de hidrógeno fosfato cálcico anhidro.

Ejemplo 7 y Ejemplo Comparativo 6

<Relación de mezcla de almidón de maíz>

- 5 Se mezclaron etenzamida como ingrediente de eficacia, celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz en las relaciones indicadas en la Tabla 16, se añadió estearato de magnesio a la mezcla de polvo y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado). La presión de formación de comprimidos fue 4 kN cuando la relación de mezcla de almidón de maíz era de 1 - 3% en peso, 6 kN cuando la relación de mezcla de almidón de maíz era de 5 - 20% en peso, y 10 kN cuando la relación de mezcla de almidón de maíz era de 25 - 40 % en peso.

Tabla 16 Relación de mezcla de almidón de maíz relación de formulación (% en peso)

componente	Ej. Comp.6-1	Ej. Comp. 6-2	Ej. 7-1	Ej. 7-2	Ej. 7-3	Ej. 7-4	Ej. 7-5	Ej. 7-6	Ej. 7-7
etenzamida	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Celulosa cristalina	55,2	54,2	53,2	51,2	46,2	36,2	31,2	26,2	16,2
hidrógeno fosfato cálcico anhidro	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0
Almidón de maíz	1,0	2,0	3,0	5,0	10,0	20,0	25,0	30,0	40,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

- 15 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

- 20 Cuando la relación de mezcla de almidón de maíz fue 3 - 40 % en peso del comprimido, se cumplieron los criterios de la dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza de no menos del 50 %, y se obtuvo un buen comprimido. Cuando la relación de mezcla de almidón de maíz fue de 2 % en peso o inferior el tiempo de disgregación oral después de la humidificación es superior a los 30 segundos, no consiguiendo así satisfacer el criterio.

Tabla 17 Comparación de la proporción de mezcla de almidón de maíz

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej. comp. 6-1 (1% peso)	4,3	2,8	65	20	42
Ej. comp. 6-2 (2% peso)	5,5	2,9	64	15	36
Ej. 7-1 (3% peso)	4,2	2,8	67	15	21
Ej. 7-2 (5% peso)	5,1	3,3	65	16	27
Ej. 7-3 (10% peso)	5,0	3,3	66	12	18
Ej. 7-4 (20% peso)	3,9	2,2	56	11	10
Ej. 7-5 (25% peso)	5,2	3,6	69	12	8
Ej. 7-6 (30% peso)	5,0	3,2	64	8	8
Ej. 7-7 (40% peso)	3,1	1,7	55	9	9

Los números entre paréntesis indican relación de mezcla de almidón de maíz.

Ejemplo 8 y Ejemplo Comparativo 7

<Cantidad de agente lubricante>

- 5 Se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz en las relaciones indicadas en la Tabla 18, se añadió estearato de magnesio a la mezcla de polvo y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para proporcionar un comprimido (120 - 122 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado) a una presión de formación de comprimidos de 6 kN.

10 Tabla 18 Relación de mezcla de estearato de magnesio relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 8-1	Ej. 8-2	Ej. 8-3	Ej. 8-4	Ej. 8-5	Ej. 8-6	Ej. 8-7	Ej. comp. 7-1	Ej. comp. 7-2
Celulosa cristalina	36,0	35,8	35,8	35,7	35,6	35,4	35,3	35,2	34,9
Hidrógeno fosfato cálcico anhidro	54,0	53,9	53,7	53,5	53,4	53,0	52,9	52,9	52,4
Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	0,01	0,1	0,5	0,8	1,0	1,6	1,8	2,0	2,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Peso (mg) por comprimido	120	120	121	120	120	120	120	121	122

Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 19.

- 15 Cuando aumentó la relación de mezcla de estearato de magnesio, el tiempo de disgregación después de la humidificación era particularmente prolongado. Cuando la relación de mezcla de estearato de magnesio fue de 0,01 a 1,8 % en peso, se cumplieron los criterios de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza no inferior al 50 %, y se obtuvo un buen comprimido. Cuando la relación de mezcla de estearato de magnesio fue de 2 % en peso o superior, la dureza después de la humidificación disminuyó

20

ligeramente, el tiempo de disgregación después de la humidificación se prolongó, y el tiempo de disgregación oral superó los 30 segundos.

Tabla 19 Comparación de la relación de mezcla de estearato de magnesio.

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej 8-1 (0,01 % en peso)	6,4	4,2	66	10	8
Ej. 8-2 (0,1 % en peso)	6,3	4,3	68	11	16
Ej. 8-3 (0,5 % en peso)	5,0	3,6	72	14	15
Ej. 8-4 (0,8 % en peso)	4,8	2,9	60	11	20
Ej. 8-5 (1 % en peso)	4,5	2,8	62	15	18
Ej. 8-6 (1,6 % en peso)	4,8	2,7	56	14	23
Ej. 8-7 (1,8 % en peso)	4,5	2,4	53	15	29
Ej. comp. 7-1 (2 % peso)	3,7	2,2	59	23	35
Ej. comp. 7-2 (2,9 % peso)	3,1	2,0	65	26	62

Los números entre paréntesis indican relación de mezcla del estearato de magnesio.

5 Ejemplo 9 y Ejemplo Comparativo 8

<Relación de mezcla de ingrediente de eficacia (1)>

10 Se mezclaron etenzamida, celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz en las relaciones indicadas en la Tabla 20, se añadió estearato de magnesio a la mezcla de polvo y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para proporcionar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado). La presión de formación de comprimidos fue de 6 kN cuando la relación de mezcla de etenzamida era 0,01 a 50 % en peso, y 4 kN cuando la relación de mezcla de etenzamida era no menos de 60 % en peso.

Las relaciones de formulación de los componentes distintos del ingrediente de eficacia se establecieron iguales y la del ingrediente de eficacia se cambió de 0,01 a 70 % en peso.

15 Tabla 20 Relación de mezcla de ingrediente de eficacia relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 9-1	Ej. 9-2	Ej. 9-3	Ej. comp.8-1
Etenzamida	0,01	10,00	25,00	70,00
Celulosa cristalina	49,19	44,28	36,90	14,76
Hidrógenofosfato cálcico anhidro	40,0	36,0	30,0	12,0
Almidón de maíz	10,0	9,0	7,5	3,0
Estearato de magnesio	0,80	0,72	0,60	0,24
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 21.

20 Cuando la relación de mezcla de etenzamida era 0,01 a 60 % en peso, se cumplieron los criterios de la dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza no menos del 50%, y

se obtuvo un buen comprimido. Cuando la relación de mezcla de etenzamida era no menos de 70 % en peso, el tiempo de disgregación oral después de la humidificación superó los 30 segundos, no consiguiendo así satisfacer el criterio.

- 5 De los resultados anteriores, se confirmó que el efecto de la invención puede manifestarse incluso cuando se añadió el ingrediente de eficacia etenzamida en 60 % en peso del peso total del comprimido.

Tabla 21 Comparación de la relación de mezcla del ingrediente de eficacia.

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej 9-1 (0,01 % en peso)	5,4	3,6	67	14	25
Ej. 9-2 (10 % en peso)	5,2	3,3	63	14	24
Ej. 9-3 (25 % en peso)	4,8	3,5	73	156	24
Ej. comp. 8-1 (70 % peso)	2,5	2,5	100	20	65

Los números entre paréntesis indican relación de mezcla de etenzamida.

Ejemplo 10 y Ejemplo Comparativo 9.

<Relación de mezcla de ingrediente de eficacia (2)>

- 10 Se mezclaron etenzamida, celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz en las relaciones indicadas en la Tabla 22, se añadió estearato de magnesio a la mezcla de polvo y se siguió mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado) a una presión de formación de comprimidos de 6 kN.
- 15 La relación de mezcla de hidrógenofosfato cálcico anhidro era 40 % en peso de la cantidad total de los componentes del comprimido distintos del ingrediente de eficacia.

Tabla 22 relación de mezcla del ingrediente de eficacia relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 10-1	Ej. 10-2	Ej. 10-3	Ej. 10-4	Ej. comp. 9-1
Etenzamida	0,0	5,0	10,0	25,0	70,0
Celulosa cristalina	49,2	46,2	43,2	34,2	7,2
Hidrógenofosfato cálcico anhidro	40,0	38,0	36,0	30,0	12,0
Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

- 20 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 23.

- 25 Cuando la relación de mezcla de etenzamida era 0 - 50 % en peso, se cumplieron los criterios de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza no menos del 50%, y se obtuvo un buen comprimido. Cuando la relación de mezcla de etenzamida era no menos de 70 % en peso, el tiempo de disgregación oral después de la humidificación superó los 30 segundos, no consiguiendo así satisfacer el criterio.

De los resultados anteriores, se confirmó que el efecto de la invención puede manifestarse incluso cuando se añade el ingrediente de eficacia etenzamida en 50 % en peso del peso total del comprimido.

Además, los comprimidos antes y después de la humidificación de los ejemplos 10-1 a 10-4 no mostraron aspereza en la lengua ni sequedad, y tenían buena palatabilidad. Además, no se observó ningún cambio debido a la humidificación en las propiedades tales como concavidad y convexidad de la superficie del comprimido y similares.

Tabla 23 Comparación de la relación de mezcla del ingrediente de eficacia.

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej 10-1 (01 % en peso)	5,0	3,9	78	10	21
Ej. 10-2 (5 % en peso)	5,0	3,3	66	12	18
Ej. 10-3 (10 % en peso)	5,0	3,1	62	12	19
Ej. 10-4 (25 % en peso)	4,2	2,9	69	10	20
Ej. comp. 9-1 (70 % peso)	3,3	3,1	94	18	60

5 Los números entre paréntesis indican relación de mezcla de etenzamida.

Ejemplo 11

<Tipo de ingrediente de eficacia>

10 Un ingrediente de eficacia, celulosa cristalina, hidrógenofosfato cálcico anhidro y almidón de maíz se mezclaron en las relaciones indicadas en la Tabla 24, se añadió a la mezcla de polvo estearato de magnesio y se siguieron mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado). La presión de formación de comprimidos fue de 15 kN para el paracetamol, y 6 kN para los distintos del acetaminofeno. Como ingrediente de eficacia se utilizaron citrato de mosapride dihidrato (fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), ácido ascórbico (fabricado por NACALAI TESQUE, INC), producto pulverizado de indometacina (fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), y producto pulverizado de acetaminofeno (fabricado por Yamamoto-Kogyo: tamaño medio de partícula 17,7 μm)

Tabla 24 Tipo de ingrediente de eficacia relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 11-1	Ej. 11-2	Ej. 11-3	Ej. 11-4
Citrato de mosapride dihidrato	4,2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acido ascórbico	<input type="checkbox"/>	10,0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indometacina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20,8	
Acetaminofeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	50,0
Celulosa cristalina (CEOLUS PH-101)	45,0	39,2	<input type="checkbox"/>	9,2
Celulosa cristalina (CEOLUS PH-102)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28,4	<input type="checkbox"/>
Hidrógenofosfato cálcico anhidro (GS)	40,0	40,0	<input type="checkbox"/>	30,0
Hidrógenofosfato cálcico anhidro (ligero)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	40,0	<input type="checkbox"/>
Almidón de maíz	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

20 Usando los comprimidos obtenidos, se midió la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 25.

25 Cuando estaba contenido como ingrediente de eficacia citrato de mosapride dihidrato, ácido ascórbico, indometacina o acetaminofeno, se cumplieron los criterios de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza no inferior al 50 %, y se obtuvo un buen comprimido.

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el efecto del comprimido de disgregación oral de la presente invención puede manifestarse al margen del tipo de ingrediente de eficacia.

Tabla 25 Comparación del tipo de ingrediente de eficacia.

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej 11-1 (citrate de mosapride dihydrate)	5,4	3,6	65	14	18
Ej 11-2 (ácido ascórbico)	3,5	2,2	63	14	22
Ej 11-3 (indometacina)	4,0	4,1	103	18	14
Ej 11-4 (acetaminofeno)	2,4	3,0	125	16	18

5 Ejemplo 12

Producción partículas que contienen ingrediente de eficacia

1) Partículas que contienen acetaminofeno

Se aplicó como recubrimiento acetaminofeno en una cantidad de recubrimiento de 10 % para dar partículas que contienen acetaminofeno. Los componentes de la película usados fueron Aquacoat (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation), triacetina y manitol en la relación 100:25:50 % en peso.

2) Partículas que contienen citrato de mosaprida

Se añadió polisorbato 80 (polisorbato 80 de la Farmacopea Japonesa (HX): fabricado por NOF CORPORATION, 31,5 g) a agua purificada (567 g), y se mezcló suficientemente. Se añadieron talco (fabricado por Hayashi-Kasei Co., Ltd., 73,5 g) y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol: fabricado por FMC BioPolymer, 52,5 g), y la mezcla se agitó suficientemente (líquido 1°). Se disolvió aparte hidróxido sódico en agua purificada (67,65 g) y la solución se añadió gradualmente a copolímero LD de ácido metacrílico (POLYQUID PA-30S: fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd., 705 g), y se agitó la mezcla (líquido 2°). El líquido 2° se suspendió en el líquido 1°, y la suspensión se tamizó con una malla con 177 µm de diámetro de poro para dar la dispersión de recubrimiento.

Se tamizaron citrato de mosaprida dihidrato (346,5 g) y ácido silícico anhidro ligero (Aerosil 200: fabricado por NIPPON AEROSIL, 3,5 g) con una malla con un diámetro de poro de 500 µm, y se mezclaron suficientemente en una bolsa de polietileno para dar una composición que contiene fármaco. La composición se puso en un granulador de lecho fluidificado Wurster con un dispositivo de circulación forzada (granulador de lecho fluidificado Wurster mejorado, MP- 01 SPC, fabricado por POWREX), y la dispersión de recubrimiento antes mencionada se pulverizó sobre el mismo. Durante la pulverización, la temperatura del aire de entrada era aproximadamente 80 - 90 °C, la temperatura del aire de salida era de aproximadamente 26 - 30 °C, y la producción se realizó mientras se pulveriza el líquido de pulverización desde una pulverización de fondo a un caudal de 10 - 12 g/min, caudal de aire de pulverización 80 L/min, presión de aire de pulverización 0,2 a 0,3 MPa, presión de aire lateral 0,2 a 0,25 MPa, y caudal de aire de entrada de aproximadamente 0,30 a 0,55 m³/min. El recubrimiento se completó cuando la cantidad de pulverización de la dispersión de recubrimiento era aproximadamente 1.306 g, y se secó hasta que la temperatura de escape alcanzó los 42 °C. Las partículas obtenidas se tamizaron con un tamiz de malla 32 (abertura 500 µm) para dar partículas que contienen fármaco que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 98 µm.

Las partículas que contienen ingrediente de eficacia producidas por el método anteriormente mencionado, celulosa cristalina (CEOLUS PH-101), hidrógeno fosfato cálcico anhidro y almidón de maíz se mezclaron en las relaciones indicadas en la Tabla 26, se añadió estearato de magnesio a la mezcla de polvo y se siguieron mezclando. La mezcla obtenida se aplicó a una prensa hidráulica de aceite para formar un comprimido (120 mg/comprimido, diámetro 7 mm, forma redonda con borde biselado) a una presión de formación de comprimidos de 6 kN.

Tabla 26 Tipo de ingrediente de eficacia relación de formulación (% en peso)

Componente	Ej. 12-1	Ej. 12-2
Partículas que contienen acetaminofeno	11,0	<input type="checkbox"/>
Partículas que contienen citrato de mosaprida	<input type="checkbox"/>	8,0
Celulosa cristalina (PH-101)	38,2	<input type="checkbox"/>
Celulosa cristalina (PH-301)	<input type="checkbox"/>	41,2
Hidrógenofosfato cálcico anhidro (GS)	40,0	<input type="checkbox"/>
Hidrógenofosfato cálcico anhidro (pesado)	<input type="checkbox"/>	40,0
Almidón de maíz	10,0	10,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8
Total	100,0	100,0

5 Usando los comprimidos obtenidos, se midieron la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación oral, antes y después de la humidificación bajo las condiciones de 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 días. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 27.

Cuando el ingrediente de eficacia eran partículas que contienen citrato de mosaprida o partículas que contienen acetaminofeno, se cumplieron los criterios de dureza absoluta antes y después de la humidificación de 1,0 N/mm² o superior y el tiempo de disgregación oral antes y después de la humidificación de dentro de los 30 segundos, y la tasa de retención de la dureza de no menos del 50 %, y se obtuvo un buen comprimido.

10 De los resultados anteriores, se confirmó que el efecto de la composición del comprimido de disgregación oral de la presente invención puede manifestarse incluso cuando se utilizan las partículas que contienen el principio de eficacia.

Tabla 27 Comparación del tipo de ingrediente de eficacia.

	dureza absoluta [N/mm ²]			tiempo de disgregación oral [s]	
	antes de la humidificación	después de la humidificación	tasa de retención de la dureza [%]	antes de la humidificación	después de la humidificación
Ej 12-1 (partículas que contienen acetaminofeno)	3,5	2,3	66	13	18
Ej 12-2 (partículas que contienen citrato de mosaprida)	4,4	3,1	70	12	9

15 Aplicabilidad industrial.

La presente invención proporciona un comprimido de disgregación oral que muestra una alta dureza de comprimido y un tiempo de disgregación apropiado sólo antes sino también después de la humidificación.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente nº 2007-302284 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en el presente texto.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido de disgregación oral que comprende (a) celulosa cristalina, (b) un compuesto de hidrógenofosfato cálcico, (c) un almidón natural y (d) un agente lubricante, en donde la relación de mezcla a 100 % en peso del comprimido de disgregación es (a) de 9 a 60 % en peso, (b) de 30 a 60 % en peso, (c) de 3 a 40 % en peso y (d) de 0,01 a 1,8% en peso.
2. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 1, en donde la relación de mezcla de la celulosa cristalina (a) es de 9 a 53 % en peso, y la relación de mezcla del almidón natural (c) es de 3 a 30% en peso.
3. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido comprende además un ingrediente activo farmacéuticamente (e) en una relación de mezcla de 0,01 a 50% en peso.
- 10 4. El comprimido de disgregación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el comprimido comprende además uno o más aditivos elegidos entre el grupo que consiste en cargas, aglutinantes, agentes edulcorantes, agentes correctores del sabor o del olor, fragancias, agentes de fluidificación, agentes antiestáticos, agentes colorantes y agentes de recubrimiento.
- 15 5. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 3 o 4, en donde el comprimido consiste esencialmente en celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b), un almidón natural (c), un agente lubricante (d) y un ingrediente farmacéuticamente activo (e).
- 20 6. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 3, en donde el comprimido se obtiene mediante la adición de un agente lubricante (d) a una composición obtenida mezclando celulosa cristalina (a), un compuesto de hidrógenofosfato cálcico (b) y un almidón natural (c), cada uno de los cuales está en forma de polvo o granular, y un ingrediente farmacéuticamente activo (e), y moldear por compresión la composición.
7. El comprimido de disgregación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el comprimido se produce mediante moldeo por compresión por prensado directo.
8. El comprimido de disgregación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la relación de mezcla del almidón natural (c) es de 9 a 30% en peso.
- 25 9. El comprimido de disgregación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la relación de mezcla del agente lubricante (d) es de 0,01 a 1,0% en peso.
10. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 4, en donde la relación de mezcla del aditivo es de 0,01 a 40% en peso.
- 30 11. El comprimido de disgregación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el almidón natural (c) es al menos un tipo elegido entre el grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata.
12. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 11, en donde el almidón natural (c) es almidón de maíz.
- 35 13. El comprimido de disgregación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el agente lubricante (d) es al menos un tipo elegido entre el grupo que consiste en ácido esteárico, estearato cálcico, estearil fumarato sódico, talco, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio.
14. El comprimido de disgregación oral según la reivindicación 13, en el que el lubricante (d) es estearato de magnesio.