

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 224**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013** **PCT/JP2013/061936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013** **WO13161823**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013** **E 13781585 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018** **EP 2842549**

54 Título: **Comprimido de desintegración oral y procedimiento para producir el mismo**

30 Prioridad:

24.04.2012 JP 2012098770

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

19.12.2018

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

SEKIGUCHI, GAKU;
HAYAKAWA, RYOICHI y
HARA, YOSHIHIRO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 694 224 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 de desintegración oral y procedimiento para producir el mismo

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un comprimido de desintegración oral que se desintegra rápidamente cuando se coloca en la boca o se coloca en agua y tiene suficiente dureza en la producción, el transporte y el uso en general, y a un procedimiento para la producción del mismo.

Técnica antecedente

- 10 Como formas de dosificación para formulaciones sólidas orales en el campo de los medicamentos y los alimentos, se conocen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y similares, y se desea un desarrollo de un comprimido de desintegración oral que se desintegre rápidamente cuando se coloca en la boca o se coloca en agua, como una forma de dosificación que es tomada más fácilmente por los ancianos, niños y pacientes con afagia.

Se requiere que un comprimido de desintegración oral tenga la propiedad de desintegrarse rápidamente en la cavidad oral, y que tenga una suficiente dureza de manera que, como los comprimidos convencionales, pueda tolerar impactos físicos durante la producción, el transporte y el uso.

- 15 Además, en lo referente al cumplimiento del fármaco, es deseable que se supriman los sabores desagradables y la irritación, y que se proporcione un sabor favorable cuando el comprimido se coloca en la boca.

- Se ha informado acerca de diversos comprimidos de desintegración oral. Por ejemplo, la literatura de patentes 1 describe un comprimido de desintegración oral que comprende: a) hidrato de calcio mitiglinida, que es un fármaco que tiene un sabor amargo, b) una celulosa cristalina, y c) un producto granulado que comprende al menos un tipo seleccionado de entre copolímero de metacrilato de aminoalquilo E y similares como un agente enmascarante, d) un azúcar o alcohol de azúcar, y e) al menos un tipo seleccionado de entre almidón de maíz y un almidón parcialmente pregelatinizado. Esta literatura explica que la celulosa cristalina se incorpora en un producto farmacéutico granulado y tiene el efecto de mejorar las propiedades de disolución del fármaco, y no describe el efecto del tipo de la celulosa cristalina sobre las propiedades de desintegración oral y la dureza del comprimido. Además, esta literatura describe que, en el caso en el que se usa un alcohol de azúcar que es difícil de moldear por compresión directamente con el producto granulado que contiene fármaco, es deseable que el alcohol de azúcar se use después de granularlo previamente, y describe además que, en el caso en el que se usa D-manitol como el alcohol de azúcar, es preferente un almidón parcialmente pregelatinizado como aglutinante, y que un almidón parcialmente pregelatinizado que comprende un componente soluble en agua fría de aproximadamente el 10 al 20% en peso es preferente con el fin de suprimir la generación de fallos en la formación de comprimidos y para impartir una dureza de comprimido adecuada y la propiedad de una desintegración oral rápida. Sin embargo, en esta literatura, el D-manitol siempre se granula con almidón de maíz, que se añade en el procedimiento de granulación.

- La literatura de patentes 2 describe un comprimido de desintegración oral que comprende gránulos de fármaco granulado obtenibles mediante granulación en húmedo mediante la adición de una solución acuosa que comprende un monosacárido a un polvo que comprende un fármaco, y describe también que es preferente incorporar una celulosa cristalina y almidón de maíz, que son componentes poco solubles, y describe específicamente que se usa preferentemente la celulosa cristalina ya que tiene una propiedad mediante la cual puede mejorarse la friabilidad del comprimido mediante la incorporación de una pequeña cantidad de celulosa cristalina. Esta literatura describe que es esencial que el polvo que contiene el fármaco sea granulado en húmedo con una solución acuosa que comprenda un monosacárido soluble en agua y, al hacerlo, pueden obtenerse excelentes propiedades de formación y propiedades de desintegración como un comprimido de desintegración oral.

- La literatura de patentes 3 describe un comprimido de desintegración oral que comprende (1) un ingrediente activo, (2) manitol, (3) una celulosa cristalina y (4) al menos dos componentes específicos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz y carmelosa, en el que las cantidades de incorporación de los componentes respectivos son del 0,01 al 50% en peso para (1), del 20 al 86% en peso para (2), del 10 al 30% en peso para (3), y las cantidades de incorporación de cada uno de los componentes específicos respectivos (4) es del 1 al 20% en peso, y el total de los componentes específicos incorporados es del 3 al 60% en peso, con respecto al 100% en peso del comprimido de desintegración, y la celulosa cristalina incorporada (3), en forma de un agregado, tiene una densidad aparente de 0,18 g/cm³ o menor. Esta literatura explica que el efecto deseado del comprimido de desintegración oral descrito en esta literatura se consigue mediante la combinación de la celulosa cristalina que tiene una densidad aparente específica (3) y los al menos dos tipos de componentes específicos seleccionados de entre el grupo que consiste en la hidroxipropil celulosa de baja sustitución, el almidón de maíz y la carmelosa (4), y el efecto deseado no se puede obtener si alguno de estos está ausente.

La literatura de patentes 4 describe un comprimido que contiene hidrogenofosfato de calcio anhidro, gránulos (A) que

contienen azúcares y gránulos (B) que contienen partículas nucleares que tienen un diámetro de 10-500 μm , medicamento y un revestimiento de película, y que tienen un diámetro de partícula de 700 μm o menor.

La literatura no de patente 1 describe comprimidos de desintegración oral diseñados empleando un enfoque de diseño de formulación que permite la producción de dichos comprimidos en las mismas instalaciones usadas para la producción de formas de dosificación sólidas a escala industrial.

Lista de citas

Literatura de patentes

Literatura de patentes 1: Publicación internacional WO2008/018371

Literatura de patentes 2: Solicitud de patente japonesa abierta al público N° 2011-37840

Literatura de patentes 3: Publicación internacional WO 2009/102038

Literatura de patentes 4: Publicación europea EP 2 810 659

Literatura no de patentes

Literatura no de patentes 1: Mimura, K. et al., Formulation Study for Orally Disintegrating Tablet Using Partly Pregelatinized Starch Binder, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2011, 59(8), 959-964.

Sumario de la invención

Problema técnico

El objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido de desintegración oral que se desintegre rápidamente cuando se coloca en la boca o se coloca en agua, proporcione un sabor favorable, tenga una dureza suficiente para la producción, el transporte y el uso en general, y sea excelente en términos de estabilidad de almacenamiento.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir un comprimido de desintegración oral que tenga las excelentes propiedades indicadas anteriormente mediante compresión convencional sin necesidad de equipo especial, que sea excelente en términos de producción industrial.

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos destinados a resolver el problema indicado anteriormente y, en consecuencia, han encontrado que el problema indicado anteriormente se resuelve mediante la incorporación de una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm^3 o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado en combinación y, de esta manera, completaron la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un comprimido de desintegración oral que comprende un fármaco, una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm^3 o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado, y un procedimiento para producir el mismo.

Específicamente, la presente invención se refiere a los puntos (1) a (20) siguientes.

(1) Un comprimido de desintegración oral que comprende un fármaco, una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm^3 o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado;

en el que el comprimido de desintegración oral se obtiene comprimiendo

gránulos libres de fármaco que comprenden una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm^3 o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado; y

un fármaco o gránulos que contienen fármaco.

(2) El comprimido de desintegración oral según el punto (1), en el que la celulosa cristalina tiene una densidad aparente de 0,10 g/cm^3 a 0,23 g/cm^3 .

(3) El comprimido de desintegración oral según los puntos (1) o (2), en el que la celulosa cristalina tiene una densidad aparente de 0,15 g/cm^3 o menor.

(4) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que la cantidad de incorporación de la celulosa cristalina en el comprimido de desintegración es del 5 al 50% en peso.

- (5) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (4), en el que el almidón pregelatinizado tiene un grado de gelatinización promedio del 90% o menor (preferentemente del 70 al 80%).
- (6) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que el alcohol de azúcar es D-manitol.
- 5 (7) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (6), que comprende además un agente desintegrante.
- (8) El comprimido de desintegración oral según el punto (7), en la que el agente desintegrante es un tipo o dos o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en crospovidona, carmelosa cálcica, carmelosa, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz y almidón glicolato sódico.
- 10 (9) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (8), que comprende además un lubricante.
- (10) El comprimido de desintegración oral según el punto (9), en la que el lubricante es un tipo o dos o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato sódico y talco.
- 15 (11) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (10), en el que el fármaco es memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- (12) El comprimido de desintegración oral según el punto (11), en el que la sal de memantina farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de memantina.
- 20 (13) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (12), en el que los gránulos libres de fármaco se obtienen granulando un polvo mixto que comprende una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor y un alcohol de azúcar con un líquido en el que se disuelve o se dispersa un almidón pregelatinizado.
- (14) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (13), en el que un agente desintegrante se incorpora además en los gránulos que contienen fármaco o los gránulos libres de fármaco, o fuera de los gránulos.
- 25 (15) El comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (14), en el que los gránulos que contienen fármaco son una sustancia particulada que comprende un fármaco que tiene un revestimiento formado sobre el mismo.
- (16) Un procedimiento para la producción de un comprimido de desintegración oral según uno cualquiera de los puntos (1) a (15), que comprende mezclar y comprimir un producto granulado, un fármaco en polvo o granulado y un aditivo, si se desea, en el que el producto granulado puede obtenerse mediante granulación en húmedo de una mezcla que comprende una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor y un alcohol de azúcar con un líquido en el que se disuelve o se dispersa un almidón pregelatinizado, o mediante granulación en húmedo de una mezcla que comprende la celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor, el alcohol de azúcar y el almidón pregelatinizado con agua y secado del producto.
- 30 (17) El procedimiento según el punto (16), en el que la granulación en húmedo es una granulación en lecho fluidizado.
- (18) El procedimiento según los puntos (16) o (17), en el que se incluye además un agente desintegrante en la mezcla u otro aditivo.
- 35 (19) El procedimiento según cualquiera de los puntos (16) a (18), que comprende añadir un lubricante antes de realizar la compresión.
- 40 (20) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (16) a (19), en el que el fármaco en polvo o granulado comprende un revestimiento proporcionado sobre la superficie del fármaco.

Efectos ventajosos de la invención

- 45 La presente invención fue capaz de proporcionar un comprimido de desintegración oral que tiene la propiedad de desintegración y solubilidad rápidas cuando se coloca en la cavidad oral o se coloca en agua, proporciona un sabor favorable, tiene una dureza suficiente en los procedimientos de producción, transporte y uso en general, y es excelente en términos de estabilidad de almacenamiento.

Además, la presente invención fue capaz de proporcionar un procedimiento para producir un comprimido de

desintegración oral que tiene las excelentes propiedades indicadas anteriormente mediante compresión convencional sin necesidad de etapas complejas y equipo especial.

Descripción de las realizaciones

En la presente invención, un comprimido de desintegración oral es un producto comprimido que tiene la propiedad de desintegración y solubilidad rápidas cuando se coloca en la boca o se coloca en agua. Específicamente, significa un comprimido que se desintegra generalmente entre aproximadamente 5 y 120 segundos, preferentemente entre aproximadamente 5 y 60 segundos, más preferentemente entre aproximadamente 5 y 40 segundos, típicamente en un ensayo de desintegración en saliva en la cavidad oral, un ensayo de desintegración en un aparato, o similar.

El fármaco en la presente invención no está limitado específicamente, siempre que sea un componente que pueda administrarse por vía oral, que se use para el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad. El comprimido de desintegración oral de la presente invención es particularmente adecuado para un fármaco a ser administrado a ancianos, niños o pacientes con afagia, y los ejemplos pueden incluir un agente antiinflamatorio-analgésico antipirético, un fármaco psicotrópico, un fármaco contra la ansiedad, un agente sedante-hipnótico, un fármaco antidepresivo, un fármaco para el sistema nervioso central, un fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia, un fármaco antiepiléptico, un fármaco anticonvulsivo, un agente antiespasmódico, un agente terapéutico contra la enfermedad de Parkinson, un agente antidiabético, un agente para el trastorno hepático, un fármaco para el tratamiento de la disuria, un fármaco gastrointestinal, un agente antiulceroso, un antiácido, un estimulante metabólico cerebral, un fármaco antitusivo-expectorante, un fármaco antialérgico, un fármaco broncodilatador, un fármaco cardiotónico, un fármaco antiarrítmico, un fármaco para la insuficiencia cardíaca, un fármaco para la fibrilación auricular, un fármaco antihistamínico, un fármaco diurético, un fármaco hipotensor, un fármaco antiarteriosclerótico, un agente protector de órganos, un fármaco vasoconstrictor un fármaco colerético, un fármaco hipolipemiente, un fármaco vasodilatador coronario, un fármaco vasodilatador periférico, un agente antiplasmina, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un antibiótico, un agente antimicrobiano, un fármaco antigripal, un agente para mejorar la función hepática, un fármaco para el tratamiento de la gota, un fármaco para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer, un fármaco para el tratamiento del dolor por cáncer, etc. Los ejemplos del agente antiinflamatorio-analgésico antipirético pueden incluir hidrato de loxoprofeno sódico, metilsulfato de N-metil escopolamina, clorhidrato de pentazocina, ácido mefenámico, epirizol, etc. Los ejemplos del fármaco contra la ansiedad pueden incluir clonazepam, oxazolam, timiperona, nitraxepam y etizolam. Los ejemplos del fármaco hipnótico pueden incluir haloxazolam, etc. Los ejemplos del fármaco antidepresivo pueden incluir clorhidrato de lofepramina, clorhidrato de mianserina, carbonato de litio, etc. Los ejemplos del fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia pueden incluir oxipertina. Los ejemplos del fármaco antiepiléptico pueden incluir valproato de sodio, fenitoína, carbamazepina, etc. Los ejemplos del fármaco anticonvulsivo pueden incluir fenobarbital, etc. Los ejemplos del agente antiespasmódico pueden incluir baclofeno, etc. Los ejemplos del agente terapéutico contra la enfermedad de Parkinson incluyen levodopa, clorhidrato de trihexifenidilo, etc. Los ejemplos del agente antidiabético pueden incluir metformina, clorhidrato de pioglitazona, bromhidrato de teneligliptina, hidrato de fosfato de sitagliptina, vildagliptina, benzoato de alogliptina, linagliptina, anagliptina, etc. Los ejemplos del agente para el trastorno hepático pueden incluir malotilato, diisopropilamina dicloroacetato, etc. Los ejemplos del fármaco para el tratamiento de la disuria pueden incluir clorhidrato de tamsulosina, naftopidil, etc. Los ejemplos del agente antiulceroso pueden incluir famotidina, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol sódico, etc. Los ejemplos del antiácido pueden incluir alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, etc. Los ejemplos del estimulante metabólico cerebral pueden incluir ácido gamma-aminobutírico, etc. Los ejemplos del fármaco antitusivo-expectorante pueden incluir carbocisteína, etc. Los ejemplos del fármaco antialérgico pueden incluir clorhidrato de cetirizina, etc. Los ejemplos del fármaco broncodilatador pueden incluir teofilina, etc. Los ejemplos del fármaco cardiotónico pueden incluir digoxina, etc. Los ejemplos del fármaco antiarrítmico pueden incluir clorhidrato de procainamida, hidrato de clorhidrato de bepridilo, etc. Los ejemplos del fármaco diurético pueden incluir hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, etc. Los ejemplos del fármaco para la insuficiencia cardíaca pueden incluir carvedilol, fumarato de bisoprolol, etc. Los ejemplos del fármaco hipotensor pueden incluir carvedilol, fumarato de bisoprolol, tartrato de metoprolol, reserpina, clorhidrato de temocapril, olmesartan medoxomil, candesartán cilexetil, valsartán, telmisartán, irbesartán, losartán potásico, azilsartán, fumarato de aliskiren, azelnidipina, besilato de amlodipina, budralazina, etc. Los ejemplos del fármaco vasoconstrictor pueden incluir clorhidrato de midodrina, etc. Los ejemplos del fármaco colerético pueden incluir ácido ursodesoxicólico, etc. Los ejemplos del fármaco hipolipidémico pueden incluir pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, rosuvastatina, etc. Los ejemplos del fármaco vasodilatador coronario pueden incluir dipiridamol, nicorandil, etc. Los ejemplos del fármaco vasodilatador periférico pueden incluir clorhidrato de isoxuprina, etc. Los ejemplos del agente antiplasmina pueden incluir ácido tranexámico, etc. Los ejemplos del agente anticoagulante pueden incluir hidrato de tosilato de edoxaban, etc. Los ejemplos del agente antiplaquetario pueden incluir clorhidrato de ticlopidina, cilostazol etc. Los ejemplos del agente antimicrobiano pueden incluir ácido nalidixico, hidrato de levofloxacina, hidrato de sitafloxacina, ofloxacina, etc. Los ejemplos del fármaco antigripal pueden incluir oseltamivir, etc. Los ejemplos del antibiótico pueden incluir cefuroxima axetilo, cloranfenicol, cefpodoxima proxetilo. Los ejemplos del fármaco para el tratamiento de la gota pueden incluir allopurinol, febuxostat, etc. Los ejemplos del fármaco para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer pueden incluir memantina, donepezilo, etc. Los ejemplos del fármaco para el tratamiento del dolor por cáncer pueden incluir

hidromorfona, etc.

Entre estos, el agente de desintegración oral de la presente invención es particularmente adecuado para el hidrato de loxoprofeno sódico, que se usa como agente antiinflamatorio-analgésico antipirético; carvedilol y fumarato de bisoprolol, que se usan como fármaco para la insuficiencia cardíaca o como fármaco hipotensor; olmesartan medoxomil y azilsartan, que se usan como fármaco hipotensor; pravastatina sódica, que se usa como fármaco hipolipidémico; hidrato de levofloxacino e hidrato de sitafloxacina, que se usan como agente antimicrobiano; hidrato de tosilato de edoxaban, que se usa como agente anticoagulante; memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (específicamente clorhidrato de memantina) y donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (específicamente clorhidrato de donepezilo), que se usan como fármacos para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer; e hidromorfona, que se usa como fármaco para el tratamiento del dolor por cáncer.

Pueden incorporarse dos o más tipos de fármacos en combinación para ejercer el efecto del tratamiento, la prevención o el diagnóstico de la enfermedad objetivo.

Además, cuando se desee, el fármaco puede ser usado revistiendo la superficie de un fármaco en polvo (la superficie de un cristal) o la superficie granulada de un fármaco granulado. El revestimiento se proporciona con el fin de enmascarar el sabor, el olor o la irritación desagradables derivados del fármaco para facilitar la dosificación, para proteger el fármaco de la luz, el agua, el oxígeno, etc., para mejorar la estabilidad separando componentes que causan fácilmente un cambio en la composición, para mejorar la efectividad y la estabilidad del fármaco haciendo que el fármaco sea entérico o sostenido, etc., y el procedimiento de revestimiento y el agente de revestimiento se seleccionan según el propósito. Puede usarse un procedimiento usado normalmente en el campo de las técnicas de formulación para el revestimiento, y el revestimiento se realiza, por ejemplo, usando una máquina de revestimiento-granulación con lecho fluidizado, una máquina de revestimiento-granulación con lecho fluidizado volteado, una máquina de revestimiento-granulación con lecho fluidizado centrífugo, una máquina de revestimiento-granulación de lecho fluidizado tipo Wurster, etc.

En la presente invención, se usa una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor. La densidad aparente de la celulosa cristalina puede medirse mediante el procedimiento de medición descrito en la entrada de celulosa cristalina en la 16ª farmacopea japonesa revisada, que se definió en base al acuerdo de las farmacopeas en las tres regiones de Japón, Europa y los Estados Unidos. La densidad aparente es preferentemente de $0,10 \text{ g/cm}^3$ a $0,23 \text{ g/cm}^3$, más preferentemente de $0,10 \text{ g/cm}^3$ a $0,15 \text{ g/cm}^3$.

Como la celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor, puede usarse una disponible comercialmente. Los ejemplos pueden incluir CEOLUS KG-1000 (densidad aparente: de $0,10$ a $0,15 \text{ g/cm}^3$) y CEOLUS KG802 (densidad aparente: de $0,13$ a $0,23 \text{ g/cm}^3$) (ambos fabricados por Asahi Kasei Chemicals Corporation). De manera alternativa, puede usarse también una obtenida combinando dos o más tipos de celulosas cristalinas que tienen diferentes densidades aparentes para proporcionar una densidad aparente deseada.

La cantidad de incorporación de la celulosa cristalina indicada anteriormente es preferentemente del 5 al 50% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral. Cuando la cantidad de incorporación excede el 50% en peso, es posible que la fluidez se deteriore y que se reduzca la facilidad de producción. Una cantidad de incorporación más preferente es del 10 al 40% en peso.

La celulosa cristalina indicada anteriormente puede formarse en un polvo de formación de comprimidos mezclándola con otros componentes en su forma en polvo original, y puede comprimirse, o puede granularse usando un aglutinante adecuado y sometiéndola a compresión.

Los ejemplos del alcohol de azúcar usado en la presente invención pueden ser D-manitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol, etc., y el D-manitol es preferente. En general, puede usarse el D-manitol que cumple con las farmacopeas en Japón, Europa y los Estados Unidos. Aunque la forma cristalina, el diámetro de partícula y el área superficial específica del D-manitol a incorporar no están limitados específicamente, la forma cristalina puede ser cualquiera de entre el Tipo α , Tipo β . Para el Tipo δ y amorfo, el diámetro de partícula es preferentemente de $10 \mu\text{m}$ a $250 \mu\text{m}$, más preferentemente de $20 \mu\text{m}$ a $150 \mu\text{m}$, el área superficial específica es preferentemente de $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ a $4 \text{ m}^2/\text{g}$, más preferentemente de $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ a $2 \text{ m}^2/\text{g}$, y la forma cristalina, el diámetro de partícula y el área superficial específica pueden medirse mediante difracción de rayos X, un procedimiento de medición del tamaño de partícula mediante difracción láser y un procedimiento de medición del área de superficie específica BET (procedimiento multipunto), respectivamente. Los ejemplos de D-manitales disponibles comercialmente pueden incluir los D-manitales disponibles en Merck Corporation, Roquette Corporation, Towa Chemical Industry Co., Ltd., Kao Corporation, etc.

La cantidad de incorporación del alcohol de azúcar indicado anteriormente puede seleccionarse de manera adecuada. En el caso en el que se usa D-manitol, generalmente es del 20 al 95% en peso, preferentemente del 30 al 85% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral.

El alcohol de azúcar puede formarse en un polvo de formación de comprimidos mezclándolo con otros componentes en

su forma en polvo original, y puede comprimirse, o puede granularse usando un aglutinante adecuado y sometiénolo a compresión.

El almidón pregelatinizado usado en la presente invención se gelatiniza mediante un tratamiento térmico de almidón, y puede usarse uno descrito en Japan Pharmaceutical Excipients. El grado de gelatinización promedio es preferentemente del 90% o menor, más preferentemente del 70 al 80%. Como un almidón pregelatinizado disponible comercialmente, por ejemplo, puede usarse el almidón pregelatinizado swelstar PD-1 (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation).

La cantidad de incorporación del almidón pregelatinizado indicado anteriormente es generalmente del 1 al 15% en peso, preferentemente del 1 al 10% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral.

El almidón pregelatinizado puede formarse en un polvo de formación de comprimidos mezclándolo con otros componentes en su forma en polvo original, y puede comprimirse, o puede granularse junto con otros componentes y sometiénolo a compresión.

En el comprimido de desintegración oral de la presente invención, el almidón pregelatinizado desempeña el papel de un agente desintegrante. Por otra parte, el almidón pregelatinizado imparte viscosidad cuando se disuelve o dispersa en un líquido, tal como agua. De esta manera, cuando el líquido en el que se disuelve o se dispersa el almidón pregelatinizado se pulveriza sobre una materia prima en polvo, se produce la granulación y el almidón pregelatinizado y la materia prima se forman en gránulos. Mediante la utilización de esta propiedad, puede obtenerse un comprimido que tenga propiedades de moldeabilidad y de desintegración oral favorables y deseadas mediante:

la preparación de gránulos usando un procedimiento de granulación en lecho fluidizado que incluye pulverizar el líquido en el que se disuelve o se dispersa el almidón pregelatinizado sobre una mezcla pulverulenta que comprende una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor y un alcohol de azúcar;

el mezclado de los gránulos con otros componentes cuando es necesario; y

la compresión de la mezcla.

Dichas ventajas en términos de producción son particulares del almidón pregelatinizado, y es posible que no se obtengan en gran medida en el caso en el que se usa un agente desintegrante usado normalmente, tal como hidroxipropil celulosa de baja sustitución y crospovidona.

El comprimido de desintegración oral de la invención puede comprender además un agente desintegrante además de los componentes indicados anteriormente. Los ejemplos del agente desintegrante pueden incluir un tipo o combinaciones de dos o más tipos seleccionados de entre crospovidona (por ejemplo, un producto que es compatible con los Excipientes Farmacéuticos), carmelosa cálcica (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea Japonesa), carmelosa (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea Japonesa), croscarmelosa sódica (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea Japonesa), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea Japonesa), almidón de maíz (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea japonesa), almidón glicolato sódico (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea japonesa) y crospovidona, carmelosa cálcica e hidroxipropil celulosa de baja sustitución son específicamente preferentes.

La cantidad de incorporación del agente desintegrante es generalmente del 0,5 al 20% en peso, preferentemente del 1 al 10% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral.

El comprimido de desintegración oral de la presente invención puede comprender además un lubricante. Los ejemplos del lubricante pueden incluir un tipo o combinaciones de dos o más tipos seleccionados de entre estearato de magnesio (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea japonesa), estearato de calcio (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea japonesa), estearil fumarato de sodio (por ejemplo, un producto que es compatible con los Excipientes Farmacéuticos) y talco (por ejemplo, un producto que es compatible con la Farmacopea Japonesa), y el estearato de magnesio es específicamente preferente.

La cantidad de incorporación del lubricante es generalmente del 0,1 al 3,0% en peso, preferentemente del 0,5 al 1,5% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral.

El comprimido de desintegración oral de la presente invención puede comprender diversos ingredientes que se usan generalmente en la producción de comprimidos, siempre que el efecto de la invención no se vea afectado.

Los ejemplos de los aditivos pueden incluir un excipiente, un aglutinante, un agente de revestimiento, un plastificante, un colorante, un agente aromatizante, un edulcorante, un agente de enmascaramiento del sabor, un agente fluidificante, un agente espumante y un tensioactivo, etc.

- Los ejemplos del excipiente pueden incluir excipientes orgánicos seleccionados de entre sacáridos, alcoholes de azúcares, almidones y celulosas y excipientes inorgánicos. Los ejemplos de sacáridos pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre lactosa, sacarosa, fructo-oligosacárido, glucosa, palatinosa, maltosa, maltosa reducida, azúcar en polvo, koui, fructosa, lactosa isomerizada y miel. Los ejemplos del alcohol de azúcar pueden incluir D-manitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol, etc. Los ejemplos de almidones pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado y almidón pregelatinizado. Los ejemplos de las celulosas pueden incluir, además de la celulosa cristalina, una o combinaciones de dos o más seleccionadas de entre celulosa en polvo, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carmelosa, carmelosa cálcica y croscarmelosa sódica. Los ejemplos de los excipientes inorgánicos pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre hidrotalcita sintetizada, carbonato de calcio sedimentado, dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, aluminosilicato de magnesio e hidróxido de magnesio.
- Los ejemplos del aglutinante pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre goma arábica, alginato de sodio, polímero de carboxivinilo, gelatina, dextrina, pectina, poliácido de sodio, pululano, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona y macrogol.
- Como agente de revestimiento para revestir la superficie de un fármaco en polvo (la superficie de un cristal) o la superficie granulada de un fármaco granulado, pueden incluirse uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre etil celulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico seco LD, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, acetato de dietilamino polivinilo acetal y resina de acetato de polivinilo.
- Los ejemplos del plastificante a ser combinado con el agente de revestimiento pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, ácido esteárico, polietilenglicol y triacetina.
- Los ejemplos del colorante pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre colorantes alimentarios, tales como Food Yellow N° 5, Food Red N° 2 y Food Blue N° 2; colorante laca alimentario, óxido férrico amarillo, óxido férrico, óxido de titanio, β -caroteno y riboflavina.
- Los ejemplos del agente aromatizante pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre naranja, limón, fresa, menta, mentol, mentol micrón y diversos materiales aromatizantes.
- Los ejemplos del edulcorante pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, glicirrizato dipotásico, sucralosa, estevia y taumatina.
- Los ejemplos del agente de enmascaramiento del sabor pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre cloruro de sodio, cloruro de magnesio, inosinato de disodio, L-glutamato de sodio y miel.
- Los ejemplos del tensioactivo pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre estearato de polioxil 40, ésteres de ácido alifático de sorbitán, aceite de ricino hidrogenado polioxitileno, polisorbato, monoestearato de glicerina y laurilsulfato de sodio.
- Los ejemplos del agente espumante pueden incluir ácido tartárico y/o ácido cítrico.
- Los ejemplos del agente de fluidización pueden incluir uno o combinaciones de dos o más seleccionados de entre dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero y talco.
- En adelante, en la presente memoria, se explicarán la realización A del comprimido de desintegración oral de la presente invención y los ejemplos de referencia B y C, junto con los procedimientos de producción de los mismos. Realización A: Un comprimido de desintegración oral que puede obtenerse comprimiendo gránulos libres de fármaco que comprenden una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado, y un fármaco o gránulos que contienen fármaco.
- En la presente realización, los gránulos libres de fármaco actúan como una cadena principal para una formulación que puede impartir propiedades de desintegración y de moldeabilidad deseables a un comprimido de desintegración oral, independientemente de las propiedades inherentes al fármaco. Aunque los gránulos libres de fármaco ejercen excelentes propiedades de desintegración y de moldeabilidad al incorporar solo tres componentes (la celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor, el alcohol de azúcar y el almidón pregelatinizado), pueden incorporarse otros ingredientes cuando sea necesario.
- La relación de alcohol de azúcar a celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor en los gránulos libres de fármaco es de 1 a 10 partes en peso (alcohol de azúcar) a 1 parte en peso (celulosa cristalina),

preferentemente de 1,5 a 8,5 partes en peso (alcohol de azúcar), más preferentemente de 1,5 a 2,5 partes en peso (alcohol de azúcar) en el caso en que se usa D-manitol como alcohol de azúcar.

Los gránulos libres de fármaco pueden producirse solo a partir de componentes de una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor, un alcohol de azúcar tal como D-manitol y un almidón pregelatinizado. Cuando este es el caso, las cantidades de cada componente son del 50 al 90% en peso (preferentemente, del 55 al 75% en peso) de alcohol de azúcar tal como D-manitol, del 10 al 40% en peso (preferentemente, del 20 al 35%) en peso) de celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor, y del 2 al 5% en peso (preferentemente, del 3 al 4% en peso) de almidón pregelatinizado.

El procedimiento para producir el comprimido de desintegración oral de la realización A comprende las etapas de: producir gránulos libres de fármaco, producir gránulos que contienen fármaco cuando se desee, mezclar los gránulos libres de fármaco con un fármaco o los gránulos que contienen fármaco y otros ingredientes, y comprimir la mezcla.

A-1: Etapa de producción de gránulos libres de fármaco

Los gránulos libres de fármaco pueden fabricarse mediante los procedimientos (1) y (2) siguientes.

1) Un procedimiento para granular en húmedo una mezcla que comprende una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor, un alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol) y un almidón pregelatinizado con agua.

2) Un procedimiento de granulación de una mezcla que comprende una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor y un alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol) con un líquido, tal como agua, en el que se disuelve o se dispersa un almidón pregelatinizado.

Para la granulación, puede usarse un procedimiento de granulación por extrusión usado normalmente, un procedimiento de granulación por mezclado-agitación, un procedimiento de granulación de alto cizallamiento, un procedimiento de granulación de lecho fluidizado, un procedimiento de granulación rotatoria o similares.

El almidón pregelatinizado exhibe una viscosidad adecuada para la granulación cuando se disuelve o se dispersa en un líquido tal como agua. Los presentes inventores produjeron un comprimido obtenido mezclando un almidón pregelatinizado en su forma en polvo original con otros componentes y granulando la mezcla para proporcionar gránulos y comprimiendo los gránulos, y un comprimido obtenido mediante granulación a partir de un líquido en el que se disuelve o se dispersa un almidón pregelatinizado en agua para proporcionar gránulos y comprimiendo los gránulos, y compararon sus propiedades de desintegración y de dureza, y encontraron que ambos comprimidos tenían propiedades deseadas, pero el último era más excelente.

Además, los presentes inventores compararon también las propiedades de desintegración y las durezas, etc., entre los comprimidos obtenidos comprimiendo gránulos producidos mediante un procedimiento de granulación de alto cizallamiento y un procedimiento de granulación de lecho fluidizado, respectivamente, en el caso en que la granulación se realizó usando un líquido en el que se disuelve o se dispersa un almidón pregelatinizado, y encontraron que pueden aplicarse ambos procedimientos, pero puede obtenerse un comprimido de desintegración oral más excelente en el caso en el que los gránulos se producen usando el procedimiento de granulación en lecho fluidizado.

En el caso en el que se añaden otros ingredientes, tales como un agente desintegrante usado normalmente, a los gránulos libres de fármaco, pueden añadirse a la mezcla antes de la granulación.

A-2: Etapa de producción de gránulos que contienen fármaco

El fármaco puede mezclarse con los gránulos libres de fármaco en su forma en polvo original, o después de formarse en una forma granular, cuando se desee. Los gránulos que contienen fármaco pueden producirse, por ejemplo, mediante un procedimiento de granulación por extrusión usado normalmente, un procedimiento de granulación por mezclado-agitación, un procedimiento de granulación de alto cizallamiento, un procedimiento de granulación de lecho fluidizado, un procedimiento de granulación por volteo, etc.

De manera alternativa, los gránulos que contienen fármaco pueden formarse granulando un polvo mixto de un fármaco en polvo o granular, una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor y un alcohol de azúcar con una suspensión líquida de un almidón pregelatinizado.

El fármaco o los gránulos que contienen fármaco pueden estar provistos de un revestimiento para enmascarar sabores desagradables, tales como sabores amargos y sabores con propiedades irritantes, y olores, y para controlar las propiedades de disolución. Para el revestimiento, pueden usarse de manera adecuada el agente de revestimiento y el plastificante indicados anteriormente. El procedimiento de revestimiento se lleva a cabo usando, por ejemplo, una máquina de revestimiento-granulación de lecho fluidizado, una máquina de revestimiento-granulación de lecho fluidizado

de tambor giratorio, una máquina de revestimiento-granulación de lecho fluidizado centrífugo o una máquina de revestimiento-granulación de lecho fluidizado de tipo Wurster.

Además, los gránulos que contienen fármaco que están enmascarados contra sabores u olores desagradables pueden prepararse de la manera siguiente. Se funde con calor una sustancia cerosa, y el fármaco y los componentes opcionales de alcohol de azúcar, silicato de aluminio sintético, dióxido de silicio hidratado, etc. se dispersan o se disuelven en la misma. Posteriormente, la dispersión o la solución resultante se somete a granulación por pulverización.

En el caso en el que se usan dos o más tipos de fármacos, los fármacos pueden incorporarse en los mismos gránulos o pueden incorporarse respectivamente en gránulos separados según la compatibilidad de los fármacos, y se someten a compresión.

A-3: Etapa de mezclado de gránulos libres de fármaco con fármaco o gránulos que contienen fármaco y otros ingredientes, y de compresión

Los gránulos libres de fármaco se mezclan con el fármaco o los gránulos que contienen fármaco, y un agente desintegrante, un lubricante y otros ingredientes, y la mezcla se comprime para proporcionar un comprimido de desintegración oral. La mezcla se realiza, por ejemplo, usando una mezcladora de tambor o una mezcladora de convección.

El comprimido de desintegración oral de la presente invención puede comprimirse usando una máquina formadora de comprimidos convencional. Aunque la presión para comprimir por una máquina formadora de comprimidos puede ser aproximadamente igual a la de los comprimidos convencionales, y depende de la forma y del tamaño del comprimido, es preferentemente de aproximadamente 2 a 20 kN, más preferentemente de aproximadamente 4 a 14 kN.

El porcentaje en peso de gránulos libres de fármaco en el comprimido puede ser de 30 a menos de 100. En el caso en el que el fármaco es en polvo, el porcentaje de gránulos libres de fármaco es de 60 a menos de 100. En el caso en el que el fármaco se usa después de la granulación, el porcentaje de los gránulos libres de fármaco es de 30 a 85, preferentemente de 35 a 80. Además, la cantidad relativa en peso de gránulos libres de fármaco a gránulos que contienen fármaco es de 0,5 a 5,0 partes (gránulos libres de fármaco) a 1 parte (gránulos que contienen fármaco) en el caso en el que el fármaco se usa después de la granulación.

El tamaño de partícula promedio de los gránulos libres de fármaco es de 40 a 150 μm , preferentemente de 60 a 150 μm cuando se determina según la Japanese Pharmacopoeia 16ª edición "Particle Size Determination Method 2. Analytical Sieving Method" mediante cribado y cálculo usando un procedimiento integral logarítmico.

Ejemplo de referencia B: Un comprimido de desintegración oral que puede obtenerse comprimiendo un polvo mixto libre de fármaco que comprende una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado, y un fármaco o gránulos que contienen fármaco.

En este ejemplo de referencia, el polvo mixto libre de fármaco imparte propiedades de desintegración y de moldeabilidad deseables a un comprimido de desintegración oral. Aunque el polvo mixto libre de fármaco ejerce excelentes propiedades de desintegración y de moldeabilidad al incorporar solo tres componentes (la celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor, el alcohol de azúcar y el almidón pregelatinizado) pueden incorporarse otros ingredientes cuando sea necesario.

El procedimiento para producir el comprimido de desintegración oral del Ejemplo de referencia B comprende las etapas de: Producir los gránulos que contienen fármaco cuando se desee, y mezclar el fármaco o los gránulos que contienen fármaco y otros ingredientes y comprimir la mezcla.

La etapa de producción de los gránulos que contienen fármaco es similar a la A-2 indicada anteriormente.

En la etapa de mezclado del fármaco o los gránulos que contienen fármaco y otros ingredientes y de compresión de la mezcla, la etapa de mezclado o de compresión es similar a la A-3 indicada anteriormente.

Ejemplo de referencia C: Un comprimido de desintegración oral que puede obtenerse comprimiendo gránulos que contienen fármaco que comprenden un fármaco en polvo, una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado

En este ejemplo de referencia, los gránulos que contienen fármaco imparten propiedades de desintegración y de moldeabilidad deseables a un comprimido de desintegración oral. Cuando sea necesario, pueden incorporarse ingredientes tales como un agente desintegrante usado normalmente en los gránulos o fuera de los gránulos.

El procedimiento de producción del comprimido de desintegración oral del Ejemplo de referencia C comprende las etapas de producción de los gránulos que contienen fármaco y de mezclado con otros ingredientes cuando se desee, y

compresión de la mezcla.

La etapa de producción de los gránulos que contienen fármaco es similar a la A-1 indicada anteriormente, excepto que el fármaco se añade a la mezcla. La etapa de compresión es similar a la A-3 indicada anteriormente.

5 Los comprimidos de desintegración oral de la presente invención obtenidos de esta manera son excelentes en términos de propiedades de desintegración y de solubilidad cuando se colocan en la cavidad oral o se colocan en agua, y son también excelentes en términos de estabilidad física y estabilidad química.

10 Las propiedades de desintegración o de solubilidad del comprimido de desintegración oral de la presente invención son tales que el tiempo requerido para la desintegración y la disolución en la cavidad oral (el tiempo requerido para la solución completa del comprimido en solo saliva sin incluir agua en la boca, en la cavidad oral de un varón adulto sano) es generalmente de aproximadamente 5 a 120 segundos, preferentemente de aproximadamente 5 a 60 segundos, más preferentemente de aproximadamente 5 a 40 segundos.

15 El comprimido de desintegración oral de la presente invención se desintegra o se disuelve gradualmente con la saliva cuando el comprimido se coloca en la boca, y se desintegra o se disuelve en un tiempo más corto en el caso de compresión en la cavidad oral, es decir, presión ejercida por la mandíbula superior y la lengua, o fricción ejercida por la lengua, es decir, una acción de "lamer", etc. En una persona cuya cavidad oral está seca o una persona cuya cantidad de saliva es pequeña, el comprimido puede desintegrarse o disolverse en la cavidad oral con agua o agua caliente, o el comprimido puede tomarse tal como está junto con agua, como con los comprimidos convencionales.

20 Por otra parte, el comprimido de desintegración oral de la presente invención tiene una dureza gracias a la cual el comprimido no se desintegra en las etapas de producción o en el procedimiento de distribución, incluso después de un ensayo de estabilidad bajo temperatura y humedad (por ejemplo, una temperatura de 25°C, una humedad del 75%, un sistema abierto, 1 semana).

Por lo tanto, el comprimido tiene una dureza gracias a la cual el comprimido no se desintegra en las etapas de producción o en el procedimiento de distribución de una formulación, tiene una dureza viable incluso en almacenamiento bajo temperatura y humedad, y tiene también una excelente estabilidad de almacenamiento.

25 El comprimido de desintegración oral de la presente invención puede usarse para el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de diversas enfermedades como una formulación que es tomada también fácilmente por los pacientes ancianos, niños o pacientes con afagia, o como una formulación segura para seres humanos adultos en general.

Ejemplos

30 Los ejemplos siguientes se proporcionan con propósitos de ilustración, y no deben interpretarse como limitativos de la presente invención a estos ejemplos. Además, debido a que las propiedades farmacéuticas del comprimido de desintegración oral no se ven significativamente afectadas por el fármaco añadido, los experimentos se realizaron sin añadir un fármaco en muchos de los ejemplos.

[Ejemplo comparativo 1]

35 Se colocaron 910 g de D-manitol (fabricado por Merck) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, tipo FLO-2), y un líquido en el que se dispersaron 35 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD- 1) en 600 g de agua purificada y se secó para proporcionar un producto granulado. Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a presiones de formación de comprimidos de 8 kN y 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo comparativo 2]

45 Se coloraron 3.600 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 1.600 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS PH302, densidad aparente: 0,35-0,46 g/cm³) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-5), y un líquido en el que 200 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 1.800 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo y se secó para proporcionar un producto granulado. Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro de comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

50 [Ejemplo 1]

Se coloraron 4.360 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 520 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-5), un líquido en el que 200 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 2.300 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se secó para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.) y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 12 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 2]

Se coloraron 3.880 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 1.000 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-5), un líquido en el que 200 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 2.300 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se secó para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.) y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 12 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 3]

Se colocaron 9.240 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 4.180 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15), un líquido en el que 550 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 6.325 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se secó para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 4]

Se colocaron 2.880 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 2.000 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-5), un líquido en el que 200 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 2.300 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se secó para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 6 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 5]

Se colocaron 3.360 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 1.520 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-802, densidad aparente: 0,13-0,23 g/cm³) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-5), un líquido en el que 200 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 2.300 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se secó para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 6]

Se mezclaron 672 g de D-manitol (fabricado por Merck), 304 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei

Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) y 40 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) para proporcionar una mezcla.

Se mezclaron 495 g de la mezcla obtenida con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 7]

Se colocaron 840 g de D-manitol (fabricado por Merck), 380 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) y 50 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, tipo FLO-2), se pulverizaron 575 g de agua purificada y a continuación se realizó un secado para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.) y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 12 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 8]

Se colocaron 252 g de D-manitol (fabricado por Merck) y 114 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) en un granulador de alto cizallamiento (fabricado por Powrex Corporation, Tipo VG-5) y se amasó mientras un líquido en el que 15 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 135 g de agua purificada se añadió gota a gota al mismo. El producto amasado se colocó en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, tipo FLO-2) y se secó para proporcionar un producto granulado.

Se mezclaron 198 g del producto granulado obtenido con 2 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 6 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 9]

Se mezclaron 480 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3 y 15 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 495 g de la mezcla obtenida con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 10]

Se mezclaron 465 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3 y 30 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 495 g de la mezcla obtenida con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 11]

Se mezclaron 455 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3 y 40 g de carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., ECG-505) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 495 g de la mezcla obtenida con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a una presión de formación de comprimidos de 8 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 12]

Se colocaron 2.590 g de D-manitol (fabricado por Merck), 1.610 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei

- Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) y 385 g de carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., ECG-505) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-5), un líquido en el que 175 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 3.000 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se realizó un secado para proporcionar un producto granulado. Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a una presión de formación de comprimidos de 6 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro de comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 13]

- Se colocaron 266 g de D-manitol (fabricado por Merck), 266 g de D-manitol (fabricado por Merck, PARTECK M100), 329 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000, densidad aparente: 0,10-0,15 g/cm³) y 56 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Freund, Tipo FLO-2), un líquido en el que 35 g de un almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) se dispersaron en 600 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se realizó un secado para proporcionar un producto granulado. Se mezclaron 495 g del producto granulado obtenido con 5 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a una presión de formación de comprimidos de 8 kN para obtener un comprimido de desintegración oral (diámetro de comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 14]

- Se mezclaron 40 g de clorhidrato de memantina, 460 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3, 33,84 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F), 20 g de Aspartamo (fabricado por Ajinomoto) y 0,56 g de un material aromatizante (fabricado por Takasago International Corporation) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 554,4 g de la mezcla obtenida con 5,6 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a una presión de formación de comprimidos de 12 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 15]

- Se colocaron 3.000 g de clorhidrato de memantina, 6.000 g de D-manitol (fabricado por Merck), 1.200 g de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS PH101) y 675 g de carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., ECG-505) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15), un líquido en el que 375 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-L) se disolvieron en 5.875 g de agua purificada se pulverizó sobre el mismo, y a continuación se realizó un secado para proporcionar un producto granulado que contiene fármaco.

- Se mezclaron 150 g del producto granulado que contenía fármaco, 350 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3, 33,84 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F), 20 g de aspartamo (fabricado por Ajinomoto Co., Inc.) y 0,56 g de un material aromatizante (fabricado por Takasago International Corporation) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 554,4 g de la mezcla obtenida con 5,6 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria a una presión de formación de comprimidos de 12 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 16]

- Se colocaron 10.500 g de un producto granulado que contenía fármaco que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 15 en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15), 27.020 g de un líquido de revestimiento (composición: 51,8% de copolímero de ácido metacrílico LD (fabricado por Evonik Industries, EUDRAGIT L30D-55), 1,6% de citrato de trietilo (fabricado por Morimura Bros., Inc., CITROFLEX), 7,8% de talco (fabricado por Matsumura Sangyo) y 38,8% de agua purificada) se pulverizaron sobre el mismo, y a continuación se realizó un secado para proporcionar un producto de revestimiento que contenía fármaco.

- Se mezclaron 3.690 g del producto de revestimiento que contenía fármaco, 3.810 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3, 507,6 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F), 300 g de aspartamo (fabricado por Ajinomoto Co., Inc.) y 8,4 g de un material aromatizante (fabricado por Takasago International Corporation) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 8.316 g de la mezcla obtenida con 84 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina rotatoria de fabricación de comprimidos a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg).

[Ejemplo 17]

Se mezclaron 4,89 g de un producto de revestimiento que contenía fármaco que se ha obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 16, 2,91 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3, y 0,52 g de crospovidona (fabricada por BASF, KOLLIDON CL-F) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 8,32 g de la mezcla obtenida con 0,084 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.), y la mezcla se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos de un solo golpe a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro de comprimido: 9 mmΦ, masa: 280 mg)

[Ejemplo 18]

Se mezclaron 42,38 g de clorhidrato de hidromorfona, 2.677,5 g de un producto granulado que se había obtenido mediante el mismo procedimiento que en la etapa anterior del Ejemplo 3 y 250,1 g de hidroxipropil celulosa de baja sustitución (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., L-HPC (LH-11)) para proporcionar una mezcla. Se mezclaron 2.970 g de la mezcla obtenida con 30 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt, Inc.) para proporcionar una mezcla para la formación de comprimidos. La mezcla para la formación de comprimidos se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 6 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 6 mmΦ, masa: 80 mg).

[Ejemplo 19]

La mezcla para la formación de comprimidos obtenida en el Ejemplo 18 se formó en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotativa a una presión de formación de comprimidos de 10 kN para proporcionar un comprimido de desintegración oral (diámetro del comprimido: 9,5 mmΦ, masa: 320 mg).

[Ejemplo de ensayo]

Los comprimidos obtenidos en los Ejemplos y en los Ejemplos comparativos se evaluaron según los siguientes procedimientos.

La dureza se midió mediante un dispositivo de medición continua de comprimidos (WHT: fabricado por Pharm Test) (se describe el valor promedio de diez comprimidos).

El tiempo de desintegración oral se obtuvo midiendo el tiempo requerido para la desintegración completa de un comprimido de ensayo bajo el estado en el que el comprimido se colocó en la cavidad oral de un varón adulto sano sin ser mordido (se describe el valor promedio de seis muestras). Para los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 18 y 19, el tiempo de desintegración se midió según el "Ensayo de desintegración" en la 16ª Farmacopea japonesa revisada, en lugar del tiempo de desintegración oral (se describe el valor promedio de tres muestras).

La friabilidad se midió según el "Ensayo de friabilidad de comprimidos" en la 16ª Farmacopea japonesa revisada (10 comprimidos).

Los resultados se muestran en la Tabla 1 a la Tabla 5.

[Tabla 1]

	Ejemplo comparativo 1		Ejemplo Comparativo 2
Presión de formación de comprimidos [kN]	8	10	10
Dureza [kg]	3,3	3,6	5,3
Tiempo de desintegración oral [s]	30	38	29
Friabilidad [%]	6,2	3,7	1,8
Número de comprimidos agrietados después del ensayo de friabilidad (de entre 10 comprimidos)	7	3	2

[Tabla 2]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Presión de formación de comprimidos [kN]	12	12	10	6	10	10
Dureza [kg]	6,0	7,4	10,4	8,1	7,1	8,3
Tiempo de desintegración oral [s]	32	33	33	23	29	24
Friabilidad [%]	0,8	0,4	0,0	0,1	0,3	0,1
Número de comprimidos agrietados después del ensayo de friabilidad (de entre 10 comprimidos)	0	0	0	0	0	0

[Tabla 3]

	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Presión de formación de comprimidos [kN]	12	6	10	10	8	6
Dureza [kg]	7,6	6,5	10,8	8,7	7,6	7,3
Tiempo de desintegración oral [s]	26	26	18	16	34	27
Friabilidad [%]	0,3	0,2	0,0	0,0	0,2	0,2
Número de comprimidos agrietados después del ensayo de friabilidad (de entre 10 comprimidos)	0	0	0	0	0	0

5

[Tabla 4]

	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17
Presión de formación de comprimidos [kN]	8	12	12	10	10
Dureza [kg]	12,6	8,8	8,8	8,8	7,0
Tiempo de desintegración oral [s]	27	18	32	36	22
Friabilidad [%]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Número de comprimidos agrietados después del ensayo de friabilidad (de entre 10 comprimidos)	0	0	0	0	0

[Tabla 5]

	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Presión de formación de comprimidos [kN]	6	10
Dureza [kg]	3,3	7,0
Tiempo de desintegración oral [s]	31	28

(Cont.)

Friabilidad [%]	0,2	0,3
Número de comprimidos agrietados después del ensayo de friabilidad (de entre 10 comprimidos)	0	0

En el caso en el que no se incorporó una celulosa cristalina como en el Ejemplo comparativo 1, el tiempo de desintegración oral fue rápido pero la friabilidad fue alta, al 1% o más, y se generaron comprimidos agrietados después del ensayo de friabilidad y, de esta manera, era difícil producir un comprimido de desintegración oral que tuviese propiedades de dureza y desintegración bien equilibradas. Además, incluso en el caso en el que se incorporaron D-manitol y una celulosa cristalina que tenía una alta densidad aparente como en el Ejemplo comparativo 2, la friabilidad y la dureza se mejoraron ligeramente, pero la friabilidad era alta y se generaron comprimidos agrietados, y el tiempo de desintegración oral se extendió y, de esta manera, era difícil producir un comprimido de desintegración oral que tuviese propiedades de dureza y de desintegración bien equilibradas.

Por otra parte, se encontró que, cuando se incorporaron D-manitol y una celulosa cristalina que tenía una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o menor como en los Ejemplos 1 a 19, era posible producir un comprimido de desintegración oral favorable que asegurase la propiedad de desintegración oral rápida y tuviese alta dureza y baja friabilidad, y no generase comprimidos agrietados.

Además, se demostró que la técnica de granulación mediante pulverización o adición de un líquido en el que se dispersó un almidón pregelatinizado en agua purificada es una técnica muy útil para la producción de un comprimido de desintegración oral, ya que la técnica proporciona una mejora en la fluidez y la compresibilidad.

Aplicabilidad industrial

Debido a que el comprimido de desintegración oral de la presente invención tiene la propiedad de desintegración y de solubilidad rápidas cuando se coloca en la cavidad oral o en agua, puede tomarse fácilmente, tiene suficiente dureza en las etapas de producción y de distribución, y tiene una excelente estabilidad de almacenamiento. Por lo tanto, puede usarse ampliamente para fármacos terapéuticos y fármacos de diagnóstico para pacientes ancianos, niños o pacientes con afagia. Además, el comprimido de desintegración oral de la presente invención puede producirse mediante compresión convencional sin la necesidad de equipo especial, y es también excelente en términos de producción industrial.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de desintegración oral que comprende:
 - un fármaco;
 - una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor;
 - 5 un alcohol de azúcar; y
 - un almidón pregelatinizado;
 - en el que el comprimido de desintegración oral se obtiene comprimiendo
 - gránulos libres de fármaco que comprenden una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado; y
 - 10 un fármaco o gránulos que contienen fármaco.
2. Comprimido de desintegración oral según la reivindicación 1,
 - en el que la celulosa cristalina tiene una densidad aparente de $0,10 \text{ g/cm}^3$ a $0,23 \text{ g/cm}^3$.
3. Comprimido de desintegración oral según la reivindicación 1 o 2,
 - en el que la celulosa cristalina tiene una densidad aparente de $0,15 \text{ g/cm}^3$ o menor.
- 15 4. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
 - en el que la cantidad de incorporación de la celulosa cristalina en el comprimido de desintegración es del 5 al 50% en peso.
5. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
 - en el que el almidón pregelatinizado tiene un grado de gelatinización promedio del 90% o menor.
- 20 6. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
 - en el que el alcohol de azúcar es D-manitol.
7. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un agente desintegrante.
8. Comprimido de desintegración oral según la reivindicación 7,
 - 25 en el que el agente desintegrante es un tipo, dos o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en crospovidona, carmelosa cálcica, carmelosa, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz y almidón glicolato sódico.
9. Comprimido de desintegración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un lubricante.
- 30 10. Comprimido de desintegración oral según la reivindicación 9,
 - en el que el lubricante es un tipo, dos o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio y talco.
11. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
 - en el que el fármaco es memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 12. Comprimido de desintegración oral según la reivindicación 11,
 - en el que la sal de memantina farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de memantina.
13. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
 - en el que los gránulos libres de fármaco se obtienen granulando un polvo mixto que comprende una celulosa cristalina

que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor y un alcohol de azúcar con un líquido en el que se disuelve o dispersa un almidón pregelatinizado.

14. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

5 en el que un agente desintegrante se incorpora además en los gránulos que contienen fármaco o los gránulos libres de fármaco, o fuera de los gránulos.

15. Comprimido de desintegración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

en el que los gránulos que contienen fármaco son una sustancia particulada que comprende un fármaco que tiene un revestimiento formado sobre el mismo.

10 16. Procedimiento de producción de un comprimido de desintegración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende:

15 mezclar y comprimir un producto granulado, un fármaco en polvo o granulado, y un aditivo cuando se desee, en el que el producto granulado puede obtenerse mediante granulación en húmedo de una mezcla que contiene una celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor y un alcohol de azúcar con un líquido en el que se disuelve o se dispersa un almidón pregelatinizado, o mediante granulación en húmedo de una mezcla que comprende celulosa cristalina que tiene una densidad aparente de $0,23 \text{ g/cm}^3$ o menor, alcohol de azúcar y almidón pregelatinizado con agua, y secar el producto.

17. Procedimiento según la reivindicación 16,

en el que la granulación en húmedo es una granulación en lecho fluidizado.

18. Procedimiento según la reivindicación 16 o 17,

20 en el que un agente desintegrante se incluye además en la mezcla u otro aditivo.

19. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18,

que comprende añadir un lubricante antes de realizar la compresión.

20. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19,

en el que el fármaco en polvo o granulado comprende un revestimiento proporcionado sobre la superficie del fármaco.

25