

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 493**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2017** **PCT/JP2017/042930**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2018** **WO18101373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2017** **E 17875830 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024** **EP 3549585**

54 Título: **Comprimido oral desintegrable de edoxaban tosilato hidrato**

30 Prioridad:

01.12.2016 JP 2016234259

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

15.11.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KIKKAWA, YOSHITO y
KATO, TAKAFUMI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 987 493 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 oral desintegrable de edoxaban tosilato hidrato

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido de desintegración oral que contiene edoxaban, una sal e aceptable para uso farmacológico del mismo o un solvato del mismo, que se desintegra rápidamente al introducirlo en la boca o en agua y que tiene suficiente dureza para su producción, transporte y uso habituales, así como a un procedimiento de producción del mismo. Tanto el comprimido como el procedimiento de producción de la presente invención se definen con más detalle en las reivindicaciones. Cualquier técnica fuera del ámbito de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención y se proporciona únicamente a título comparativo o de referencia. T

10 **Técnica anterior**

15 Las formas de dosificación conocidas de las formulaciones sólidas orales en los campos de los productos farmacéuticos y los alimentos incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, pero se desea desarrollar un comprimido de desintegración oral que se desintegre rápidamente cuando se introduce en la boca o cuando se coloca en agua como forma de dosificación que sea más fácil de tomar para las personas mayores, los bebés y los pacientes con disfagia.

20 Además de la propiedad de desintegrarse rápidamente en la cavidad oral, el comprimido de desintegración oral también debe tener la dureza suficiente para resistir los choques físicos en la producción, el transporte y el uso, como en el caso de los comprimidos convencionales. Además, el comprimido de desintegración oral tiene preferentemente buen sabor, suprimiéndose el sabor y la estimulación desagradables al introducirlo en la boca, también desde el punto de vista del cumplimiento de la medicación.

Hasta ahora se han publicado diversos informes sobre comprimidos de desintegración oral. Por ejemplo, la Bibliografía de Patentes 1 describe un comprimido de desintegración oral que comprende un fármaco, celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,23 g/cm³ o inferior, un alcohol de azúcar y almidón pregelatinizado. Sin embargo, este documento no describe un comprimido de desintegración oral que comprenda edoxaban y un ácido orgánico.

25 Además, la Bibliografía de Patentes 2 describe la invención de un comprimido que contiene levofloxacino que comprende levofloxacino e hidroxipropilcelulosa y que es excelente en términos de desintegración y suspensión en agua, pero ningún comprimido de desintegración oral que comprenda edoxabán, un ácido orgánico e hidroxipropilcelulosa.

30 Mientras tanto, la Bibliografía de Patente 3 describe la invención de una composición farmacéutica que tiene propiedades de disolución mejoradas, en la que la composición comprende (a) edoxaban, una sal aceptable para uso farmacológico del mismo, o un solvato del mismo y (b) uno o más seleccionados entre alcoholes de azúcar y aditivos que hinchan el agua; y un comprimido recubierto que comprende un comprimido que comprende los mencionados (a) y (b), y además comprende (c) un aditivo que hincha el agua, el comprimido recubierto con un revestimiento que comprende al menos uno o más seleccionados entre hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y alcohol polivinílico. Sin embargo, un objeto de este documento es obtener una composición farmacéutica que comprenda edoxaban y que tenga propiedades de disolución mejoradas, y el documento no describe un comprimido de desintegración oral que comprenda edoxaban y un ácido orgánico y que tenga tanto una alta desintegrabilidad como propiedades de disolución en agua.

40 Además, la Bibliografía de Patentes 4 describe una formulación que tiene propiedades de disolución mejoradas, que comprende (a) edoxaban, una sal aceptable para uso farmacológico del mismo, o un solvato del mismo y (b) un ácido orgánico, pero no un comprimido de desintegración oral que tenga tanto una alta desintegrabilidad en agua como una dureza suficiente para resistir los choques físicos en la producción, el transporte y el uso.

En la bibliografía de patentes 5-7 se describen otras formas de dosificación oral. En la bibliografía no patente 1 se describe una evaluación de la absorción gastrointestinal de edoxaban.

45 **Listado de citas**

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2015/110880 (EP2842549)
 Bibliografía de patentes 2: Patente japonesa n.º 5295506
 Bibliografía de patentes 3: Patente estadounidense n.º 9149532
 50 Bibliografía de patentes 4: Patente estadounidense n.º 9402907 (EP2742941)
 Bibliografía de patentes 5: EP2540318
 Bibliografía de patentes 6: EP2540317
 Bibliografía de patentes 7: WO 2013-022924

Bibliografía no de patente

Bibliografía no patente 1: Dolly et al., J. Clin. Pharm., vol. 55, 11, 26 de junio de 2015, pp. 1286-1292

Sumario de la invención

Problema Técnico

5 Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar un comprimido de desintegración oral que contenga edoxaban, una sal aceptable para uso farmacológico del mismo o un solvato del mismo, que se desintegre rápidamente al introducirlo en la boca o en agua y que tenga suficiente dureza para su producción, transporte y uso habituales, así como una excelente estabilidad de almacenamiento.

Solución al problema

Los presentes inventores estudiaron diligentemente a fin de resolver el problema y han encontrado como resultado que un comprimido de desintegración oral que comprende (A) tosilato de edoxabán hidrato, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (D) uno o más desintegrantes seleccionados del grupo que consiste en carmelosa, crospovidona, crospovidona y crospovidona.0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (D) uno o más desintegrantes seleccionados del grupo que consiste en carmelosa, crospovidona, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, almidón glicolato sódico y almidón pregelatinizado podrían resolver el problema, completando así la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona un comprimido de desintegración oral que comprende (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2.0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (D) uno o más desintegrantes seleccionados del grupo que consiste en carmelosa, crospovidona, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, almidón glicolato sódico y almidón pregelatinizado; y un procedimiento de producción del mismo.

En consecuencia, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [14]:

(1) Un comprimido de desintegración oral que comprende (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) de 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) de 0,1 a 2.0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (D) uno o más desintegrantes seleccionados del grupo que consiste en carmelosa, crospovidona, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, almidón glicolato sódico y almidón pregelatinizado.

(2) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con (1), en el que (D) el desintegrante es carmelosa, crospovidona y almidón pregelatinizado.

30 (3) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con (1) o (2), que comprende además un alcohol de azúcar y celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior.

(4) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con (3), en el que el alcohol de azúcar es D-manitol.

(5) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en el que el grado medio de gelatinización del almidón pregelatinizado es del 90% o menos.

35 (6) Un comprimido de desintegración oral que comprende (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2, (E) carmelosa, (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.

(7) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con (6), que comprende: un polvo mezclado que contiene el fármaco o gránulos que contienen el fármaco que comprenden (A) tosilato de edoxabán hidrato, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2..0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa; y un polvo mezclado sin fármaco que comprende (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.

(8) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con (6), que comprende: un polvo mezclado que contiene el fármaco o gránulos que contienen el fármaco que comprenden (A) tosilato de edoxabán hidrato, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa.0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa; y gránulos exentos de fármaco que comprenden (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.

50 (9) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con (6), que comprende gránulos que contienen fármaco que comprenden (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 20% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa; y gránulos exentos de fármaco que comprenden (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.

55 (10) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de (6) a (9), que comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, almidón glicolato sódico y almidón pregelatinizado.

(11) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de los apartados (6) a (10), en el que la celulosa microcristalina es del 1 al 50% en peso en relación con el peso total del comprimido.

(12) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de (6) a (11), en el que el grado medio de gelatinización del almidón pregelatinizado es del 90% o menos.

(13) El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de (6) a (12), en el que el comprimido se desintegra en 60 segundos en la "Prueba de desintegración" de la 16ª edición de la Farmacopea Japonesa, en la que el resultado es el valor máximo de 6 comprimidos.

(14) Un procedimiento para producir un comprimido de desintegración oral, que comprende: una etapa de mezcla de (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa, y pulverización, sobre la mezcla, de (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, disuelta en agua, para producir gránulos que contienen fármaco; una etapa de mezcla de (F) D-manitol y (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y pulverización, sobre la mezcla, de (H) almidón pregelatinizado disuelto o disperso en agua para producir gránulos sin fármaco; y una etapa de moldeo por compresión de los dos tipos de gránulos obtenidos.

(15) Un procedimiento para producir un comprimido de desintegración oral, que comprende: una etapa de mezcla de (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa, y pulverización de agua sobre la mezcla para producir gránulos que contengan el fármaco; una etapa de mezcla de (F) D-manitol y (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o menos, y pulverización, sobre la mezcla, de (H) almidón pregelatinizado disuelto o disperso en agua para producir gránulos sin fármaco; y una etapa de moldeo por compresión de los dos tipos de gránulos obtenidos.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporcionó con éxito un comprimido de desintegración oral que comprende el hidrato de tosilato de edoxaban, que tiene tanto desintegrabilidad rápida como solubilidad cuando se coloca en la cavidad oral o en agua, que tiene buen sabor, que tiene suficiente dureza en el proceso habitual de producción, transporte y uso, y una excelente estabilidad de almacenamiento.

Además, la presente invención proporcionó con éxito un procedimiento para producir un comprimido de desintegración oral con las excelentes características antes mencionadas por medio de moldeo por compresión convencional sin requerir una etapa complicada o instalaciones especiales.

Descripción de las realizaciones

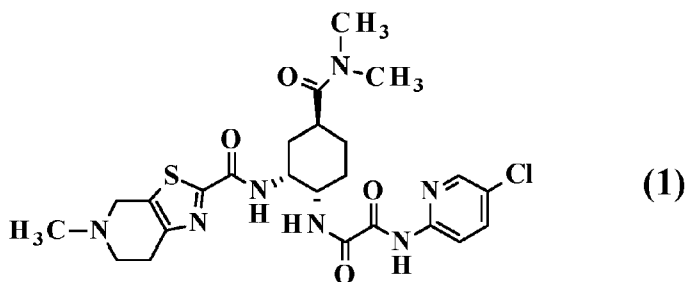
En la presente invención, un comprimido de desintegración oral es un producto moldeado por compresión que tiene tanto desintegrabilidad rápida como solubilidad cuando se introduce en la boca o se coloca en agua. En concreto, el término se refiere a un comprimido que se desintegra en un plazo de entre 5 y 180 segundos, preferentemente entre 5 y 60 segundos, y preferentemente entre 5 y 40 segundos en una prueba de desintegración en la cavidad oral, principalmente con saliva, una prueba de desintegración con un aparato o similar.

El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención tiene suficiente dureza en el proceso habitual de producción, transporte y uso. Por ejemplo, el comprimido es un comprimido de desintegración oral que tiene una dureza generalmente de 2 kg o más, más preferentemente de 3 kg o más, y aún más preferentemente de 5 kg o más en una prueba de dureza.

El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención tiene propiedades de disolución adecuadas para preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, el comprimido es un comprimido de desintegración oral que suele presentar un porcentaje medio de disolución del 80% o más y, preferentemente, presenta un porcentaje de disolución del 85% o más en un punto temporal de 30 minutos en una prueba de disolución.

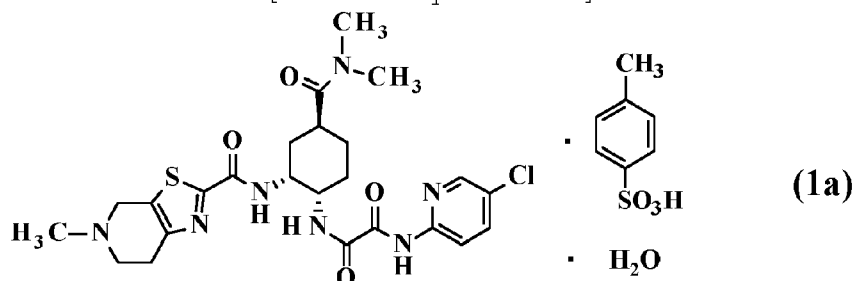
Edoxaban es N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida, representada por la siguiente fórmula (1) (en lo sucesivo, también denominada Compuesto 1).

[Fórmula química 1]



El compuesto 1 puede ser un solvato (incluido el hidrato) y puede ser una sal aceptable para uso farmacológico o un solvato (incluido el hidrato) del mismo. La sal aceptable para uso farmacológico del mismo o el solvato utilizado en la presente invención es N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (edoxaban tosilato hidrato), representado por la siguiente fórmula (1a).

[Fórmula química 2]



Edoxabán exhibe actividad inhibidora de la trombogénesis al inhibir de forma selectiva, reversible y directa el factor X de coagulación sanguínea activado (FXa), que actúa en la formación de trombos al producir trombina a partir de protrombina y promover la formación de fibrina en la cascada de coagulación sanguínea.

Edoxabán se ha utilizado en ensayos clínicos realizados en Japón y otros países para inhibir el desarrollo de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de las extremidades inferiores, incluida la sustitución total de rodilla, la sustitución total de cadera y la cirugía de fractura de cadera, y para inhibir el desarrollo de ictus isquémico y embolia sistémica, así como para el tratamiento y la supresión de la recaída de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Edoxabán, en particular el edoxabán tosilato hidrato, contenido en el comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención se administra por vía oral una vez al día para la inhibición del desarrollo de ictus isquémico y embolia sistémica y el tratamiento y supresión de la recaída de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) en pacientes con fibrilación auricular no valvular generalmente a una dosis de 30 mg (cuando el peso corporal es de 60 kg o menos) o 60 mg (cuando el peso corporal es superior a 60 kg) en términos de edoxaban para adultos. La dosis puede reducirse a 30 mg una vez al día dependiendo de la función renal y de cualquier medicamento(s) concomitante(s). Además, el comprimido puede administrarse por vía oral, normalmente a una dosis de 30 mg en términos de edoxabán una vez al día para adultos, en la inhibición del desarrollo de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de las extremidades inferiores.

El término "ácido", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto que es ácido y puede añadirse a preparaciones farmacéuticas e incluye ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos.

El término "ácido orgánico", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto orgánico que es ácido y puede utilizarse como excipiente para preparaciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de ácidos orgánicos son los ácidos carboxílicos, los ácidos sulfónicos, los enoles o sales de los mismos.

El término "ácido", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a que el pH (exponente de iones hidrógeno) en una solución acuosa es inferior a 7, y "neutro" se refiere a que el pH es 7.

El término "ácido inorgánico" utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre que se trate de un ácido inorgánico que pueda añadirse a las preparaciones farmacéuticas, pero entre sus ejemplos se incluyen el ácido clorhídrico o el ácido fosfórico.

El término "sal de un ácido inorgánico" utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre que se trate de una sal del ácido inorgánico que pueda añadirse a las preparaciones farmacéuticas, pero entre sus ejemplos se incluyen el hidrógeno sulfito de sodio, el dihidrogenofosfato de potasio o el dihidrogenofosfato de sodio.

El término "ácido carboxílico" utilizado en el presente documento no está particularmente limitado, siempre y cuando se trate de un ácido carboxílico que pueda añadirse a preparaciones farmacéuticas, pero algunos ejemplos del mismo incluyen ácido adípico, ácido aspártico, ácido algínico, ácido benzoico, polímero de carboxivinilo, carmelosa, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido láctico, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido cítrico anhidro, un copolímero de ácido metacrílico o ácido málico; ejemplos preferentes de los mismos son el ácido adípico, el ácido aspártico, el ácido algínico, el polímero de carboxivinilo, la carmelosa, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido malónico, un copolímero de ácido metacrílico o el ácido málico; y ejemplos más preferentes de los mismos son el ácido aspártico, el ácido algínico, la carmelosa o el ácido fumárico.

- El término "sal del ácido carboxílico" utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre que se trate de una sal de ácido carboxílico que pueda añadirse a preparados farmacéuticos, pero algunos ejemplos de ello son L-aspartato sódico, benzoato sódico, carboximetilalmidón sódico, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, citrato disódico, gluconato cálcico, L-glutamato monosódico, croscarmelosa sódica, succinato monosódico, acetato cálcico, resina de acetato de vinilo, tartrato sódico, tartrato ácido potásico, sorbato potásico, lactato cálcico, fumarato monosódico, fumarato estearílico sódico, citrato sódico anhidro o malato sódico; ejemplos preferentes de los mismos incluyen carboximetilalmidón sódico, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica o estearil fumarato sódico; y ejemplos más preferentes de los mismos incluyen carmelosa potásica, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica o estearil fumarato sódico.
- 5 El término "sal del ácido carboxílico" utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre que se trate de una sal de ácido carboxílico que pueda añadirse a preparados farmacéuticos, pero algunos ejemplos de ello son L-aspartato sódico, benzoato sódico, carboximetilalmidón sódico, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, citrato disódico, gluconato cálcico, L-glutamato monosódico, croscarmelosa sódica, succinato monosódico, acetato cálcico, resina de acetato de vinilo, tartrato sódico, tartrato ácido potásico, sorbato potásico, lactato cálcico, fumarato monosódico, fumarato estearílico sódico, citrato sódico anhidro o malato sódico; ejemplos preferentes de los mismos incluyen carboximetilalmidón sódico, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica o estearil fumarato sódico; y ejemplos más preferentes de los mismos incluyen carmelosa potásica, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica o estearil fumarato sódico.
- 10 El término "eno" utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre que pueda añadirse a preparaciones farmacéuticas, pero entre sus ejemplos se incluyen el ácido ascórbico o el ácido eritórbito, y entre los ejemplos preferentes se incluye el ácido ascórbico.
- El término "sal del eno" utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre que pueda añadirse a preparaciones farmacéuticas, pero entre sus ejemplos se incluyen el ascorbato sódico o el eritorbato sódico, y entre los ejemplos preferentes se incluye el ascorbato sódico.
- 15 El ácido fumárico se utiliza en el comprimido oral desintegrable de acuerdo con la presente invención y es sólido a temperatura normal.
- La cantidad de ácido fumárico contenida en el comprimido oral desintegrable de acuerdo con la presente invención es de 0,1 a 15% en peso por 100% en peso del comprimido oral desintegrable.
- 20 Un polímero soluble en agua utilizado en la presente invención es la hidroxipropilcelulosa.
- La hidroxipropilcelulosa antes mencionada no está limitada siempre que mantenga las propiedades deseadas (tiempo de desintegración, dureza, propiedades de disolución) como comprimido de desintegración oral, y entre los ejemplos de un producto disponible comercialmente se incluyen el grado L (viscosidad = 6 a 10 mPa*s) o el grado H (viscosidad = 1000 a 4000 mPa*s) vendidos por Nippon Soda Co., Ltd., en el Reino Unido.
- 25 El contenido del polímero soluble en agua en el comprimido de acuerdo con la presente invención es de 0,1 a 2,0% en peso, y particularmente preferente de 0,1 a 0,7% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral en vista de la formabilidad y desintegrabilidad y suspendibilidad en agua. Cuando el contenido del polímero hidrosoluble es demasiado alto, la suspensión lleva demasiado tiempo y el comprimido resulta menos adecuado como comprimido de desintegración oral.
- 30 El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención puede comprender además un excipiente además de los ingredientes mencionados.
- Ejemplos del excipiente incluyen excipientes orgánicos seleccionados entre azúcares, alcoholes de azúcar, almidones y celulosas; y excipientes inorgánicos, mientras que son preferentes los alcoholes de azúcar y/o las celulosas.
- 35 Ejemplos de los azúcares incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre lactosa, sacarosa, fructo-oligosacáridos, glucosa, palatinosa, maltosa, maltosa reductora, azúcar en polvo, sacarosa en polvo, fructosa, lactosa isomerizada y azúcar de miel.
- Los ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen D-manitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol y similares, y los ejemplos preferentes son D-manitol, eritritol y xilitol, y otro ejemplo preferente es D-manitol. Por lo general, el D-manitol puede ser cualquiera de los adaptados a la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de los Estados Unidos. La forma cristalina, el tamaño de partícula y la superficie específica del D-manitol que se va a incorporar no están particularmente limitados, pero la forma cristalina puede ser cualquiera del tipo α , del tipo β , del tipo δ y amorfa; el tamaño de partícula es preferentemente 10 μm o más y 250 μm o menos y más preferentemente 20 μm o más y 150 μm o menos; y la superficie específica es preferentemente 0,1 m^2/g o más y 4 m^2/g o menos y más preferentemente 0,1 m^2/g o más y 2 m^2/g o menos. La forma cristalina, el tamaño de partícula y la superficie específica pueden medirse, por ejemplo, por medio de difracción de rayos X, medición de la distribución del tamaño de partícula por difracción láser y medición de la superficie específica BET (multipunto), respectivamente. Ejemplos de D-manitol comercialmente disponible incluyen D-manitol de Merck & Co., Roquette, Towa Kasei Co., Ltd., Kao Corporation, y similares.
- 40 La cantidad de incorporación del mencionado alcohol de azúcar puede seleccionarse según convenga. Cuando se utiliza D-manitol, la cantidad suele ser del 20 al 95% en peso y, preferentemente, del 30 al 85% en peso en relación con el 100% en peso del comprimido de desintegración oral.
- 45 El alcohol de azúcar antes mencionado puede incorporarse en forma de polvo con otros ingredientes y moldearse por compresión para preparar un comprimido o puede granularse mediante el uso de un aglutinante apropiado y luego moldearse por compresión.
- 50 El alcohol de azúcar antes mencionado puede incorporarse en forma de polvo con otros ingredientes y moldearse por compresión para preparar un comprimido o puede granularse mediante el uso de un aglutinante apropiado y luego moldearse por compresión.

- 5 Ejemplos de las celulosas incluyen, además de la celulosa microcristalina, una o combinaciones de dos o más seleccionadas entre celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, carmelosa cálcica y croscarmelosa sódica. La celulosa microcristalina es normalmente un grado de celulosa microcristalina que tiene una densidad aparente de 0,10 a 0,46 g/cm³, preferentemente de 0,10 a 0,42 g/cm³, y aún más preferentemente de 0,10 a 0,26 g/cm³. Algunos ejemplos de celulosa microcristalina comercializada son CEOLUS KG-1000 (densidad aparente de 0,10 a 0,15 g/cm³), CEOLUS KG-802 (densidad aparente de 0,13 a 0,23 g/cm³) y CEOLUS UF-711 (densidad aparente de 0,20 a 0,26 g/cm³) (los anteriores son productos fabricados por Asahi Kasei Chemicals Corporation). Además, pueden utilizarse combinaciones de dos o más tipos de celulosa microcristalina de diferente densidad aparente ajustadas para tener una densidad aparente deseada.
- 10 La cantidad de incorporación de la mencionada celulosa microcristalina es preferentemente del 1 al 50% en peso por 100% en peso del comprimido de desintegración oral. Si la cantidad supera el 50% en peso, se deteriora la fluidez y puede disminuir la fabricabilidad. La cantidad incorporada es más preferentemente del 5 al 30% en peso.
- La proporción de incorporación de la mencionada celulosa microcristalina y alcohol de azúcar cuando el alcohol de azúcar es D-manitol es de 1 a 10 partes en peso, preferentemente de 1,5 a 8,5 partes en peso, más preferentemente de 2 a 3 partes en peso de alcohol de azúcar por 1 parte de celulosa microcristalina.
- 15 La celulosa microcristalina antes mencionada puede mezclarse en forma de polvo con otros ingredientes y moldearse por compresión para preparar un comprimido o puede granularse mediante el uso de un aglutinante apropiado y luego moldearse por compresión.
- 20 Ejemplos de almidones incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz y almidón pregelatinizado.
- Ejemplos de excipientes inorgánicos incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre hidrotalcita sintética, carbonato de calcio precipitado, dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, aluminosilicato de magnesio e hidróxido de magnesio.
- 25 El comprimido de desintegración oral de la presente invención comprende además de los ingredientes mencionados, un desintegrante.
- El desintegrante es uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre crospovidona (por ejemplo, productos compatibles con la Farmacopea Japonesa), carmelosa cálcica (por ejemplo, productos compatibles con la Farmacopea Japonesa), carmelosa (por ejemplo, productos compatibles con la Farmacopea Japonesa) croscarmelosa sódica (por ejemplo, productos compatibles con la farmacopea japonesa), almidón de maíz (por ejemplo, productos compatibles con la farmacopea japonesa), glicolato sódico de almidón (por ejemplo, productos compatibles con la farmacopea japonesa) y almidón pregelatinizado; ejemplos particularmente preferentes son uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre crospovidona, carmelosa cálcica, carmelosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón pregelatinizado; y otro ejemplo preferente es la combinación de carmelosa, crospovidona y almidón pregelatinizado.
- 30 El mencionado almidón pregelatinizado es almidón pregelatinizado por tratamiento térmico e incluye almidón parcialmente pregelatinizado. Además, el mencionado almidón pregelatinizado puede ser uno de los descritos en Japanese Pharmaceutical Excipients. El grado medio de gelatinización es preferentemente del 90% o menos y más preferentemente del 70 al 80%. Un ejemplo de almidón pregelatinizado disponible comercialmente es el almidón pregelatinizado swelstar PD-1 (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation).
- 35 La cantidad de incorporación del mencionado almidón pregelatinizado suele ser del 1 al 15% en peso y preferentemente del 1 al 10% en peso en relación con el 100% en peso del comprimido de desintegración oral.
- El almidón pregelatinizado puede mezclarse en forma de polvo con otros ingredientes y moldearse por compresión para preparar una tableta o puede granularse con otros ingredientes y luego moldearse por compresión.
- 40 Aunque el almidón pregelatinizado sirve como desintegrante en los comprimidos de desintegración oral de acuerdo con la presente invención, en la producción también puede pulverizarse sobre materias primas en polvo para promover la granulación y granularlas, dado que se vuelve viscoso cuando se disuelve o dispersa en un líquido tal como el agua. Mediante el uso de esta propiedad, pueden obtenerse comprimidos con una buena formabilidad y una desintegración intraoral deseada pulverizando una solución o una dispersión líquida en la que el almidón pregelatinizado se disuelve o dispersa en agua sobre una mezcla de polvos que contiene celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior y el alcohol de azúcar, produciendo gránulos por medio de granulación en lecho fluido, mezclando con ello otros ingredientes según sea necesario y moldeando por compresión. Esta ventaja en la producción es una de las características exclusivas del almidón pregelatinizado, que difícilmente se obtiene cuando se utiliza un desintegrante convencional como la hidroxipropilcelulosa poco sustituida y la crospovidona.
- 45 50 La cantidad de incorporación del desintegrante antes mencionado suele ser del 0,5 al 20% en peso y, preferentemente, del 2 al 20% en peso en relación con el 100% en peso del comprimido de desintegración oral.

El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención puede comprender diversos aditivos utilizados habitualmente en la producción de comprimidos, a menos que se impida el efecto de la invención.

Algunos ejemplos de aditivos son un aglutinante, un lubricante, un revestimiento, un plastificante, un colorante, un aromatizante, un edulcorante, un corrigente, un fluidificante, un agente espumante y un tensioactivo, y similares.

- 5 Ejemplos del aglutinante incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre goma arábiga, alginato de sodio, polímero de carboxivinilo, gelatina, dextrina, pectina, poliacrilato de sodio, pullulan, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y macrogol.

- 10 Ejemplos del lubricante incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre estearato de magnesio (por ejemplo, productos compatibles con la Farmacopea Japonesa), estearato de calcio (por ejemplo, productos compatibles con la Farmacopea Japonesa), estearil fumarato de sodio (por ejemplo, productos compatibles con los excipientes farmacéuticos japoneses) y talco (por ejemplo, productos compatibles con la Farmacopea Japonesa) y un ejemplo particularmente preferente es el estearato de magnesio.

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

- 15 Ejemplos del revestimiento que recubre la superficie de un fármaco en polvo (la superficie de los cristales) o la superficie de los gránulos de un fármaco granulado incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados de etilcelulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero seco de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, 20 acetato de polivinilo-acetato de dietilamino y resina de acetato de polivinilo.

Ejemplos del plastificante a combinar con el revestimiento incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre dietil sebacato, dibutil sebacato, trietil citrato, ácido esteárico, polietilenglicol y triacetina.

- 25 Ejemplos del colorante incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre colorantes alimentarios tales como el amarillo alimentario n.º 5, el rojo alimentario n.º 2 y el azul alimentario n.º 2; colorantes de lagos alimentarios, óxido férrico amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, β-caroteno y riboflavina.

Ejemplos del saborizante incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre naranja, limón, fresa, menta, mentol, Menthol Micron, y varios sabores.

Ejemplos del edulcorante incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, glicirrizinato dipotásico, sucralosa, estevia y taumatina.

- 30 Ejemplos del corrigente incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre cloruro de sodio, cloruro de magnesio, inosinato disódico, L-glutamato monosódico y miel.

Ejemplos del fluidizante incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero y talco.

Ejemplos del agente espumante incluyen el ácido tartárico y/o el ácido cítrico anhidro.

- 35 Los ejemplos de tensioactivos incluyen uno o combinaciones de dos o más seleccionados entre estearato de polioxilo 40, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceites de ricino hidrogenados de polioxietileno, polisorbato, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

- 40 El procedimiento para producir el comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención puede ser un procedimiento bien conocido para producir formulaciones sólidas, y los comprimidos pueden obtenerse, por ejemplo, granulando un principio activo con aditivos, añadiendo después un lubricante y similares, mezclándolos y comprimiéndolos en comprimidos. Además, tras la granulación, pueden realizarse una o más operaciones, tales como el secado y el cribado, según sea necesario. En adelante en la presente memoria, se describirán las realizaciones (realizaciones A y B) del comprimido de desintegración oral de acuerdo con la presente invención junto con el procedimiento de producción del mismo.

- 45 Realización A: Un comprimido de desintegración oral obtenido por compresión de gránulos sin fármaco que comprenden una celulosa cristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, un alcohol de azúcar y un almidón pregelatinizado (en lo sucesivo, también denominados gránulos de desintegración rápida) y un fármaco o gránulos que contienen fármaco.

- 50 En esta realización, los gránulos libres de fármaco funcionan como un esqueleto de la formulación que puede conferir la desintegrabilidad y formabilidad deseables en un comprimido de desintegración oral. Los gránulos sin fármaco presentan una excelente desintegrabilidad y formabilidad con sólo incorporar los 3 ingredientes de celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, un alcohol de azúcar y almidón pregelatinizado, pero pueden incorporarse otros ingredientes según sea necesario. Además, el comprimido de desintegración oral de

esta realización contiene de un 0,1 a un 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa como polímero soluble en agua en relación con el peso total del comprimido y de un 0,1 a un 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, por lo que presenta unas propiedades de desintegración y disolución aún superiores.

- 5 El procedimiento de producción del comprimido de desintegración oral de la realización A comprende una etapa (A-1) de producción de gránulos sin fármaco y una etapa (A-2) de producción de gránulos que contienen fármaco, y una etapa (A-3) de mezcla de los gránulos sin fármaco, un fármaco o gránulos que contienen fármaco y otros ingredientes, y moldeo por compresión de la mezcla resultante.

A-1: Etapa de producción de gránulos sin fármaco

Los gránulos sin fármaco pueden producirse por el siguiente procedimiento 1) o 2).

- 10 1) Un proceso para granular en húmedo una mezcla que contiene celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, un alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol) y almidón pregelatinizado con agua.
2) Un proceso para granular una mezcla que contiene celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior y un alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol) con un líquido como el agua en el que se disuelve o dispersa almidón pregelatinizado.

En la presente memoria, la granulación puede ser granulación por extrusión convencional, granulación por agitación mezcladora, granulación por agitación de alta velocidad, granulación en lecho fluido, granulación oscilante, o similares.

- 20 El almidón pregelatinizado presenta una viscosidad adecuada para la granulación cuando se disuelve o dispersa en un líquido, por ejemplo, agua. Los procedimientos de granulación incluyen un procedimiento que consiste en mezclar almidón pregelatinizado en polvo con otros ingredientes y granular la mezcla resultante con agua, y un procedimiento de granulación con un líquido en el que el almidón pregelatinizado se disuelve o dispersa en agua. Cualquiera de los dos procedimientos confiere a los comprimidos las propiedades deseadas, aunque es preferente el segundo.

- 25 Además, cuando la granulación se lleva a cabo con un líquido en el que se disuelve o dispersa el almidón pregelatinizado, puede aplicarse cualquiera de los dos procedimientos, granulación por agitación a alta velocidad y granulación en lecho fluido, mientras que pueden obtenerse comprimidos de desintegración oral superior cuando los gránulos se producen mediante granulación en lecho fluido. Cuando otros ingredientes, tales como un desintegrante convencional, deban mezclarse con gránulos sin fármaco, podrán incorporarse a las mezclas antes de la granulación.

- 30 La relación de incorporación de la celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior y el alcohol de azúcar cuando el alcohol de azúcar es D-manitol es de 1,5 a 8,5 partes en peso o preferentemente de 2 a 3 partes en peso de alcohol de azúcar por 1 parte de celulosa microcristalina.

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

- 35 El fármaco puede mezclarse con gránulos sin fármaco en forma de polvo o después de la granulación, según se desee. Los gránulos que contienen el fármaco pueden producirse por medio de granulación por extrusión convencional, granulación por agitación mezcladora, granulación por agitación de alta velocidad, granulación en lecho fluido o granulación oscilante.

- 40 Los gránulos que contienen el fármaco pueden producirse, por ejemplo, granulando un polvo mezclado de un fármaco en polvo o granulado (hidrato de tosilato de edoxabán), ácido fumárico, celulosa microcristalina que tenga una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o menos, y un alcohol de azúcar con un líquido en el que la hidroxipropilcelulosa esté disuelta o dispersa en agua. Además, los gránulos que contienen el fármaco pueden producirse granulando con agua una mezcla de un fármaco en polvo o granulado, ácido fumárico, celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, un alcohol de azúcar e hidroxipropilcelulosa.

- 45 El fármaco o los gránulos que contienen el fármaco pueden recubrirse para enmascarar sabores desagradables tales como el sabor amargo y la irritación y/o los olores y/o para controlar las propiedades de disolución. Para el revestimiento, puede utilizarse el revestimiento antes mencionado y un plastificante, según convenga. El procedimiento de revestimiento implica, por ejemplo, el uso de una máquina de revestimiento por granulación en lecho fluido, una máquina de revestimiento por granulación en lecho fluido con agitación, una máquina de revestimiento por granulación en lecho fluido centrífuga o una máquina de revestimiento por granulación en lecho fluido Wurster.

- 50 Cuando se van a utilizar dos o más fármacos, los fármacos pueden incorporarse en los mismos gránulos o incorporarse en gránulos separados y procesarse por medio de moldeo por compresión dependiendo de la compatibilidad de mezcla entre los fármacos.

A-3: Etapa de mezcla de gránulos sin fármaco, gránulos con fármaco o que contienen fármaco y otros ingredientes, y moldeo por compresión de la mezcla resultante

Los gránulos sin fármaco y un fármaco o gránulos que contienen fármaco, un desintegrante e ingredientes tales como un lubricante y otros, según se desee, se mezclan y se procesan por medio de moldeo por compresión en comprimidos

de desintegración oral. La mezcla se lleva a cabo mediante el uso de, por ejemplo, una mezcladora de volteo o una mezcladora de convección. El fármaco puede mezclarse con otros ingredientes y utilizarse como polvo mezclado con fármaco.

- 5 El moldeado por compresión de los comprimidos de desintegración oral de acuerdo con la presente invención puede realizarse mediante el uso de una máquina de tableteo convencional. La presión de moldeado de la tableteadora puede ser del mismo nivel que la de las tabletas convencionales y es preferentemente de unos 2 a 20 kN y más preferentemente de unos 4 a 14 kN, mientras que depende de la forma y el tamaño de la tableta.

- 10 La proporción de incorporación de los gránulos sin fármaco con respecto al peso total de los ingredientes del comprimido puede ser del 30 al 90%. Cuando el fármaco es en polvo, la proporción de incorporación es del 30 al 70% y preferentemente del 30 al 60%. Cuando el fármaco se utiliza después de la granulación, la proporción de incorporación es del 30 al 70% y preferentemente del 30 al 60%. Además, cuando el fármaco se utiliza después de la granulación, la relación de peso de incorporación de los gránulos sin fármaco con respecto a los gránulos que contienen fármaco es preferentemente de 0,5 a 2,0 de los gránulos sin fármaco por 1 de los gránulos que contienen fármaco.

- 15 Realización B: Un comprimido de desintegración oral obtenido por moldeado por compresión de un polvo mixto sin fármaco que contiene celulosa microcristalina con una densidad aparente igual o inferior a $0,26 \text{ g/cm}^3$, alcohol de azúcar y almidón pregelatinizado y gránulos de fármaco o que contienen fármaco.

- 20 En esta realización, el polvo mezclado sin fármaco proporciona una desintegración y formabilidad deseables en un comprimido de desintegración oral. Los gránulos sin fármaco presentan una excelente desintegrabilidad y formabilidad con sólo mezclar los 3 ingredientes de celulosa microcristalina con una densidad aparente de $0,26 \text{ g/cm}^3$ o inferior, un alcohol de azúcar y almidón pregelatinizado, pero se pueden mezclar otros ingredientes según sea necesario. Además, el comprimido de desintegración oral en esta realización contiene de 0,1 a 2,0% en peso de un polímero soluble en agua (hidroxipropilcelulosa) y un ácido fumárico y, por lo tanto, exhibe propiedades de desintegrabilidad y disolución aún más superiores.

- 25 El procedimiento para producir los comprimidos de desintegración oral de la realización B comprende una etapa para producir gránulos que contengan fármaco, según se desee, y una etapa para mezclar un fármaco o gránulos que contengan fármaco y otros ingredientes y moldear por compresión la mezcla resultante. La etapa de producción de gránulos que contienen fármaco es la misma que la descrita anteriormente en A-2.

- 30 En la etapa de mezclar un fármaco o gránulos que contienen fármaco y otros ingredientes y moldear por compresión la mezcla resultante, la etapa de mezclar o moldear por compresión es el mismo que A-3 descrito anteriormente.

Los comprimidos de desintegración oral de acuerdo con la presente invención obtenidos de este modo tienen una excelente desintegrabilidad y solubilidad cuando se colocan en la cavidad oral o en agua y tienen una excelente estabilidad física y química.

- 35 La desintegrabilidad o la solubilidad de los comprimidos de desintegración oral de acuerdo con la presente invención es tal que el tiempo de desintegración y disolución del comprimido en la cavidad oral (tiempo hasta que el comprimido se desintegra o disuelve completamente en la cavidad oral de un hombre adulto sano sólo con saliva sin poner agua en la boca) suele ser de unos 5 a 180 segundos, preferentemente de unos 5 a 60 segundos, y aún más preferentemente de unos 5 a 40 segundos.

- 40 Los comprimidos oralmente desintegrables de acuerdo con la presente invención se desintegran o disuelven gradualmente con la saliva cuando se ponen en la boca, pero los comprimidos se desintegran o disuelven en un tiempo más corto por presión intraoral, es decir, la presión por la mandíbula superior y la lengua o la fricción con la lengua, es decir, el movimiento de "lamer". Para las personas con la cavidad bucal seca o con saliva reducida, los comprimidos pueden desintegrarse y/o disolverse con agua o agua caliente en la cavidad bucal o pueden tomarse con agua tal cual, del mismo modo que los comprimidos convencionales.

- 45 Mientras tanto, los comprimidos de desintegración oral de acuerdo con la presente invención tienen suficiente dureza tras una prueba de estabilidad en determinadas condiciones de temperatura y humedad (por ejemplo, a una temperatura de 25°C y una humedad del 75% en un sistema abierto durante 1 semana).

- 50 Por lo tanto, los comprimidos tienen una dureza suficiente para evitar la desintegración en el proceso de producción y durante la distribución de la formulación, tienen una dureza práctica en el almacenamiento en determinadas condiciones de temperatura y humedad, y una excelente estabilidad en el almacenamiento.

Los comprimidos de desintegración oral de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse para tratar enfermedades como formulaciones fáciles de tomar para ancianos, lactantes y pacientes con disfagia o como formulaciones seguras para adultos en general.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no se pretende limitar la presente invención a estos Ejemplos.

[Ejemplo comparativo 1-1]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 384,9 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 355,1 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 95,24 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 12,38 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 1364 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 451,4 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F) y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) con una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo 1-1]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 392,6 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 384,6 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 5,714 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 7,619 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 839,0 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 437,7 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), 13,71 g de sucralosa (fabricada por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) a una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo 1-2]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 392,6 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 371,2 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 19,05 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 7,619 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 839,0 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 437,7 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), 13,71 g de sucralosa (fabricada por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) a una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo 1-3]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, Modelo FLO-2) con 384,9 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 171,3 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 228,6 g de ácido fumárico

(fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 5,714 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 629,2 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 451,4 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F) y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) con una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo comparativo 2-1]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, Modelo FLO-2) con 384,9 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 355,1 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 95,24 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 12,38 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 1364 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 451,4 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F) y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) con una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo comparativo 2-2]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 384,9 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 352,3 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 5,714 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 47,62 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 632,9 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 330,0 g de los gránulos que contenían el fármaco obtenido, 248,3 g de gránulos de desintegración rápida, 37,71 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F) y 12,60 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., 18HUK) con una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo comparativo 2-3]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 384,9 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 352,3 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 5,714 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 47,62 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 3920 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 330,0 g de los gránulos que contenían el fármaco obtenido, 248,3 g de gránulos de desintegración rápida, 37,71 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F) y

12,60 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., 18HUK) con una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo 2-1]

5 Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 384,9 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 392,3 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 5,714 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 7,619 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 101,3 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 330,0 g de los gránulos que contenían el fármaco obtenido, 248,3 g de gránulos de desintegración rápida, 37,71 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F) y 12,60 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., 18HUK) con una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo 2-2]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 392,6 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 384,6 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 5,714 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 7,619 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 839,0 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 437,7 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), 13,71 g de sucralosa (fabricada por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) a una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Ejemplo comparativo 3-1]

40 Se mezclaron 16,16 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 15,92 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), y 4,0 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711) mediante el uso de un mortero para obtener una mezcla (polvo mezclado que contiene el fármaco). Se mezclaron 36,08 g del polvo mezclado que contenía el fármaco obtenido y 0,72 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y 0,1 g de ácido fumárico (fabricado por Nippon Shokubai) y 0,1 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-L) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (Ichihashi Seiki, HANDTAB) a una fuerza de compresión de 10 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (8,0 mm ϕ , 194 mg).

[Ejemplo comparativo 3-2]

50 Se mezclaron 16,16 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 15,92 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), y 4,0 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711) mediante el uso de un mortero para obtener una mezcla (polvo mezclado que contiene el fármaco). Se mezclaron 36,08 g del polvo mezclado que contenía el fármaco obtenido y 0,72 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y 0,1 g de crospovidona (fabricado por BASF AG, Kollidon CL-F) y 0,1 g de carmelosa (fabricado por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina de moldeo de comprimidos de sobremesa (Ichihashi Seiki, HANDTAB) a una fuerza de compresión de 10 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (8,0 mm ϕ , 194 mg).

[Ejemplo 3-1]

Se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Freund-Vector Corporation, modelo FLO-2) con 392,6 g de hidrato de tosilato de edoxaban, 371,2 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C), 95,24 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS UF-711), 19,05 g de ácido fumárico (fabricado por Merck), 57,14 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), y 57,14 g de carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Company Ltd., NS-300), y la mezcla se pulverizó con un líquido aglutinante en el que se disolvieron 7,619 g de hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., HPC-H) en 839,0 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos con fármaco). Además, se cargó un secador granulador de lecho fluido (fabricado por Powrex Corporation, GPCG-15) con 18480 g de D-manitol (fabricado por Roquette, Pearlitol 50C) y 8360 g de celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corporation, CEOLUS KG-1000), y la mezcla se pulverizó con un líquido en el que se dispersaron 1100 g de almidón pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation, swelstar PD-1) en 12650 g de agua purificada y luego se secó para obtener gránulos (gránulos de desintegración rápida). Además, se mezclaron 600,0 g de los gránulos con fármaco obtenidos, 437,7 g de gránulos de desintegración rápida, 68,57 g de crospovidona (fabricada por BASF AG, Kollidon CL-F), 13,71 g de sucralosa (fabricada por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), y 22,86 g de estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt Pharmaceuticals, HyQual 5712) y, a continuación, la mezcla se comprimió con una máquina comprimidora rotativa (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) a una fuerza de compresión de 5 kN para obtener comprimidos de desintegración oral (11 mm ϕ , 400 mg).

[Procedimiento de evaluación]

Los comprimidos obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos comparativos se evaluaron por medio del siguiente procedimiento.

El espesor y la dureza del comprimido se midieron mediante el uso de un instrumento de ensayo de comprimidos totalmente automatizado (Tipo WHT-2, PHARMA TEST APPARATEBAU GmbH) (se describe la media de 20 comprimidos).

La prueba de desintegración se realizó en referencia a la "Prueba de desintegración" de la 16ª edición de la Farmacopea Japonesa (se describe el valor máximo de 6 comprimidos).

La prueba de disolución se realizó de acuerdo con el segundo procedimiento (el procedimiento de la paleta, 50 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa. El porcentaje de disolución se expresó como el porcentaje medio de disolución de 6 comprimidos. La solución de prueba de disolución (pH 6,0) utilizada fue una solución obtenida añadiendo una cantidad apropiada de una solución de ácido cítrico (0,025 mol/L) a una solución de hidrogenofosfato disódico (0,05 mol/L) y ajustando la solución a pH 6,0.

Los resultados se muestran desde la Tabla 1 hasta la Tabla 5.

[Breve descripción de los resultados]

Tabla 1: En comparación con las formulaciones en las que no se incorpora ácido fumárico, tal como el Ejemplo comparativo 1-1, los comprimidos en los que se incorpora ácido fumárico, tales como los Ejemplos 1-1 a 1-3, se desintegran rápidamente en 60 segundos y presentan una funcionalidad superior como comprimidos de desintegración oral. Además, un aumento en la cantidad de incorporación de ácido fumárico asegura una desintegración y disolución más rápidas.

Tabla 2: En comparación con formulaciones en las que no se incorpora ácido fumárico, tal como el Ejemplo comparativo 2-1, o formulaciones con una gran cantidad de hidroxipropilcelulosa incorporada, tales como los Ejemplos comparativos 2-2 y 2-3, las formulaciones en las que se incorpora ácido fumárico y una pequeña cantidad de hidroxipropilcelulosa, tales como los Ejemplos 2-1 y 2-2, presentan un tiempo de desintegración corto de 60 segundos o menos y una funcionalidad superior como comprimidos de desintegración oral. Además, el tiempo de desintegración en este caso es corto, independientemente de las propiedades físicas de la hidroxipropilcelulosa.

Tabla 3: En comparación con formulaciones en las que se incorporan ácido fumárico e hidroxipropilcelulosa, pero no se incorpora ningún desintegrante, tal como el Ejemplo comparativo 3-1, o formulaciones en las que se incorpora un desintegrante, pero no se incorporan ni ácido fumárico ni hidroxipropilcelulosa, tales como el Ejemplo comparativo 3-2, los comprimidos en los que se incorporan un desintegrante, ácido fumárico y una pequeña cantidad de hidroxipropilcelulosa, tales como el Ejemplo 3-1, presentan un tiempo de desintegración corto de 60 segundos o menos y una funcionalidad superior como comprimidos de desintegración oral.

Tabla 4 y Tabla 5: Los comprimidos de desintegración oral del Ejemplo 4 se produjeron de acuerdo con el procedimiento de producción descrito en los Ejemplos 1 a 3 y la formulación establecida en la Tabla 4. Los comprimidos en los que se incorporan ácido fumárico, y una pequeña cantidad de hidroxipropilcelulosa, y un desintegrante con edoxaban, tales como los Ejemplos 4-1 a 4-9, presentan un tiempo de desintegración corto de 60 segundos o menos y una funcionalidad superior como comprimidos de desintegración oral, así como una disolución rápida.

Tabla 6 y Tabla 7: Ilustrar ejemplos de la formulación de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1

Ejemplo comparativo/Ejemplo	Ejemplo comparativo 1-1	Ejemplo 1-1:	Ejemplo 1-2:	Ejemplo 1-3:
Cantidad de incorporación de ácido fumárico (%)	0	0,3	1	12
Cantidad de incorporación de hidroxipropilcelulosa (%)	0,65	0,4	0,4	0,3
Viscosidad de la hidroxipropilcelulosa (mPa*s) (20°C, solución acuosa al 2%)	2790	2790	2790	2790
Peso molecular de la hidroxipropilcelulosa*	-910.000;	- 910.000;	- 910.000;	- 910.000;
Espesor del comprimido (media, mm)	5,7	5,6	5,6	5,5
Dureza del comprimido (media, kg)	3,4	3,4	3,4	3,3
Tiempo de desintegración (máximo de individuos, seg)	84	36	28	26
Porcentaje de disolución a los 15 min. (pH 6,0, %)	71	82	90	95
Porcentaje de disolución a los 30 min. (pH 6,0, %)	82	90	96	98
Porcentaje de disolución a los 45 min. (pH 6,0, %)	87	94	98	99
* Valores del catálogo del fabricante				

Tabla 2

Ejemplo comparativo/Ejemplo	Ejemplo comparativo 2-1	Ejemplo comparativo 2-2	Ejemplo comparativo 2-3	Ejemplo 2-1:	Ejemplo 2-2:
Cantidad de incorporación de ácido fumárico (%)	0	0,3	0,3	0,3	0,3
Viscosidad de la hidroxipropilcelulosa (mPa*s) (20°C, solución acuosa al 2%)	2790	8,3	2790	8,3	2790
Peso molecular de la hidroxipropilcelulosa*	-910.000;	-140.000;	-910.000;	- 140.000;	- 910.000;
Cantidad de incorporación de HPC (%)	0,65	2,5	2,5	0,4	0,4
Espesor del comprimido no recubierto (media, mm)	5,7	5,6	5,6	5,7	5,6
Dureza de los comprimidos no recubiertos (media, kg)	3,4	5,2	5,1	3,5	3,4
Tiempo de desintegración (máximo de individuos, seg)	84	64	75	34	36
Porcentaje de disolución a los 15 min. (pH 6,0, %)	71	90	82	84	82
Porcentaje de disolución a los 30 min. (pH 6,0, %)	82	94	92	90	90
Porcentaje de disolución a los 45 min. (pH 6,0, %)	87	96	95	92	94
* Valores del catálogo del fabricante					

Tabla 3

ES 2 987 493 T3

Ejemplo comparativo/Ejemplo		Ejemplo comparativo 3-1	Ejemplo comparativo 3-2	Ejemplo 3-1:
Presencia o ausencia de aditivos incorporados	Ácido fumárico	presente	ausente	presente
	Carmelosa	ausente	presente	presente
	Crospovidona	ausente	presente	presente
	Hidroxipropilcelulosa	presente	ausente	presente
Tiempo de desintegración (máximo de individuos, seg)		> 600	61	28

Tabla 4

Ejemplo comparativo/Ejemplo		Ejemplo 4-1:	Ejemplo 4-2:	Ejemplo 4-3:	Ejemplo 4-4:	Ejemplo 4-5:	Ejemplo 4-6:
Edoxaban tosilato hidrato (en términos de edoxaban)		80,8 (60)	80,8 (60)	80,8 (60)	20,2 (15)	40,4 (30)	80,8 (60)
Ingredientes (mg)	D-manitol	185,28	182,48	158,48	39,528	79,14	158,09
	Celulosa microcristalina	66,6	66,6	66,6	13,9	27,8	55,5
	Crospovidona	36	36	36	7,7	15,5	30,9
	Carmelosa	12	12	12	3	6	12
	Almidón pregelatinizado	6,1	6,1	6,1	1,2	2,3	4,7
	Hidroxipropilcelulosa	1,6	1,6	1,6	0,4	0,8	1,6
	Ácido fumárico	1,2	4	28	1	2	4
	Sacarina sódica hidratada	2	2	2	1,2	2,4	4,8
	Estearato de magnesio	8	8	8	1,8	3,6	7,2
	Óxido férrico amarillo	0,36	0,36	0,36	0,09	-	0,36
	Sesquióxido de hierro	0,04	0,04	0,04	-	0,036	-
Masa del comprimido no recubierto (mg)		400	400	400	90	180	360
Espesor del comprimido no recubierto (media, mm)		5,2	5,2	5,2	3,4	3,8	4,5
Dureza de los comprimidos no recubiertos (media, kg)		6,2	6,2	5,9	3,1	5,1	5,5
Tiempo de desintegración (máximo de individuos, seg)		29	29	28	23	33	36
Porcentaje de disolución a los 15 min. (pH 6,0, %)	84	93	99	97	95	92	
Porcentaje de disolución a los 30 min. (pH 6,0, %)	92	98	101	100	99	98	

ES 2 987 493 T3

Porcentaje de disolución a los 45 min. (pH 6,0, %)	95	99	101	101	99	100	
--	----	----	-----	-----	----	-----	--

Tabla 5

Ejemplo comparativo/Ejemplo		Ejemplo 4-7:	Ejemplo 4-8:	Ejemplo 4-9:
Edoxaban tosilato hidrato (en términos de edoxaban)		20,2 (15)	40,4 (30)	80,8 (60)
Ingredientes (mg)	D-manitol	45,003	90,164	180,116
	Celulosa microcristalina	16,358	32,788	65,48
	Crospovidona	9	18	36
	Carmelosa	3	6	12
	Almidón pregelatinizado	1,494	2,998	5,984
	Hidroxipropilcelulosa	0,4	0,8	1,6
	Ácido fumárico	1	2	4
	Sacarina sódica hidratada	1,3	2,6	5,2
	Estearato de magnesio	2	4	8
	Óxido férrico amarillo	0,1	-	0,4
	Sesquióxido de hierro	0,04	0,04	-
	Sabor a naranja	0,1	0,2	0,4
Masa del comprimido no recubierto (mg)		100	200	400
Espesor del comprimido no recubierto (media, mm)		3,4	4,2	4,4
Dureza de los comprimidos no recubiertos (media, kg)		4,0	4,8	7,1
Tiempo de desintegración (máximo de individuos, seg)		22	21	32
Porcentaje de disolución a los 15 min. (pH 6,0, %)		100	97	94
Porcentaje de disolución a los 30 min. (pH 6,0, %)		104	102	99
Porcentaje de disolución a los 45 min. (pH 6,0, %)		104	103	101

Tabla 6

Formulación		1	2	3	4	5
Edoxaban tosilato hidrato		80,8	20,2	80,8	20,2	80,8
(en términos de edoxaban)		60	15	60	15	60
Ingredientes (mg)	D-manitol	185,216	32,748	182,436	31,756	202,016
	Celulosa microcristalina	40	16,358	52,28	19	50
	Crospovidona	40	5	20	6	25
	Carmelosa	16	5	30	7	10
	Almidón pregelatinizado	5,984	1,494	5,984	1,494	5,984
	Hidroxipropilcelulosa	0,4	1	2	0,65	6

ES 2 987 493 T3

	Ácido fumárico	-	13	18	-	-
	Ácido alginico	-	-	-	10	2
	Ácido aspártico	10	-	-	-	2
	Sacarina sódica hidratada	5,2	1	-	0,5	7
	Estearato de magnesio	-	-	8	-	-
	Estearil fumarato sódico	15	4	-	3	8
	Óxido férrico amarillo	0,4	0,1	0,5	0,1	1
	Sesquióxido de hierro	-	-	-	0,1	-
	Sabor a naranja	1	0,1	-	0,2	0,2
Masa del comprimido no recubierto (mg)		400	100	400	100	400

Tabla 7

Formulación		6	7	8	9
Edoxaban tosilato hidrato		40,4	40,4	20,2	40,4
(en términos de edoxaban)		30	30	15	30
Ingredientes (mg)	D-manitol	92,414	101,66	42,21	94
	Celulosa microcristalina	31,788	35	13	30
	Crospovidona	12	6	11	18
	Carmelosa	6	4	4	6
	Almidón pregelatinizado	2,998	2,998	1,494	2,998
	Hidroxipropilcelulosa	0,8	0,3	0,7	0,8
	Ácido fumárico	-	-	-	1
	Ácido alginico	3	4	-	-
	Ácido aspártico	3	-	5	3
	Sacarina sódica hidratada	2,6	0,5	1,3	0,5
	Estearato de magnesio	5	-	1	-
	Estearil fumarato sódico	-	5	-	3
	Óxido férrico amarillo	-	-	-	0,2
	Sesquióxido de hierro	-	0,04	0,1	-
	Sabor a naranja	-	0,1	-	0,1
Masa del comprimido no recubierto (mg)		200	200	100	100

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de desintegración oral que comprende (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) de 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) de 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (D) uno o más desintegrantes seleccionados del grupo que consiste en carmelosa, crospovidona, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, almidón glicolato sódico y almidón pregelatinizado.
2. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el desintegrante es carmelosa, crospovidona y almidón pregelatinizado.
3. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 comprende además un alcohol de azúcar y celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior.
4. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el alcohol de azúcar es D-manitol.
5. Un comprimido de desintegración oral que comprende (A) edoxaban tosilato hidrato, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, (E) carmelosa, (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.
6. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende: un polvo mezclado que contiene el fármaco o gránulos que contienen el fármaco que comprenden (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa; y un polvo mezclado sin fármaco que comprende (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.
7. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende: un polvo mixto que contiene el fármaco o gránulos que contienen el fármaco que comprenden (A) tosilato de edoxabán hidrato, (B) 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa; y gránulos exentos de fármaco que comprenden (F) D-manitol, (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y (H) almidón pregelatinizado.
8. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y almidón glicolato sódico.
9. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende además crospovidona.
10. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el comprimido se desintegra en 60 segundos en la "Prueba de desintegración" de la^{16ª} edición de la Farmacopea Japonesa, en la que el resultado es el valor máximo de 6 comprimidos.
11. Un procedimiento para producir un comprimido de desintegración oral, que comprende:
 - una etapa de producción de gránulos que contienen el fármaco por medio de:
 - mezclar (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) de 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa, y pulverizar, sobre la mezcla, (C) de 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, disuelta en agua; o bien
 - mezclar (A) tosilato de edoxabán hidratado, (B) de 0,1 a 15% en peso de ácido fumárico en relación con el peso total del comprimido, (C) de 0,1 a 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa en relación con el peso total del comprimido, y (E) carmelosa, y pulverizar agua sobre la mezcla;
 - una etapa de producción de gránulos sin fármaco mezclando (F) D-manitol y (G) celulosa microcristalina con una densidad aparente de 0,26 g/cm³ o inferior, y pulverizando, sobre la mezcla, (H) almidón pregelatinizado disuelto o dispersado en agua para producir gránulos sin fármaco; y
 - una etapa de moldeo por compresión de los dos tipos de gránulos obtenidos.