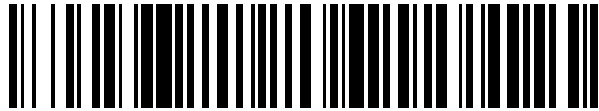


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 566**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2017 PCT/JP2017/022119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2017 WO17217491**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2017 E 17813385 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.11.2021 EP 3446684**

54 Título: **Comprimido de disgregación por vía oral**

30 Prioridad:

16.06.2016 JP 2016120056

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

17.03.2022

73 Titular/es:

**TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-11, Shinbashi-cho, Kadoma-shi
Osaka 571-8580, JP**

72 Inventor/es:

**SAEKI, ISAMU;
MATSUSHIMA, YUKI;
KABASHIMA, HIROKO y
OKUDA, YUTAKA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 900 566 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 disgregación por vía oral

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la producción de comprimidos, en particular, al campo de los comprimidos de disgregación por vía oral y a un comprimido de disgregación por vía oral que tiene una dureza suficiente, pero que se disgrega rápidamente en presencia de agua, y a un método de producción del mismo.

10

Antecedentes de la técnica

Un comprimido de disgregación oral es un comprimido que está diseñado para que todo el comprimido se disgregue con saliva en un período corto de tiempo cuando se coloque en la boca y se ha desarrollado como forma de comprimido que pueden ingerir fácilmente los ancianos y los lactantes (Documentos de patente 1-3).

15

Un comprimido de disgregación por vía oral debe tener la propiedad de que este se disgregue rápidamente cuando se exponga al agua (saliva) en la cavidad bucal. Por otro lado, este debe poder mantener la integridad de su forma inicial como comprimido sin fracturarse, aplastarse o desgastarse debido a fuerzas externas, como las vibraciones, los choques físicos o las presiones, en diversas condiciones previsibles de su manipulación en el transcurso donde este se produce en forma de comprimido, se envasa, se envía, se transporta en diversas circunstancias, se almacena en instalaciones médicas o farmacias, se expulsa del envase (envase alveolado) existente y se entrega a un paciente en un envase separado o se expulsa del envase alveolado por parte del paciente antes de ingerirse. Por esta razón, este debe tener una dureza suficiente para que resista tales fuerzas externas. Sin embargo, no es fácil obtener adecuadamente ambas propiedades, es decir, la disgregación fácil y la dureza suficiente. Esto se debe a que: cuanto más firmemente se combinen los componentes del comprimido, tal como un principio farmacéuticamente activo, excipientes y otros aditivos, mayor se vuelve su dureza, lo que muy probablemente tiende a hacer que el comprimido sea menos disgregable; y, por el contrario, cuanto más débil es la combinación de aquellos componentes, más alta se vuelve su disgregabilidad, lo que conduce, a continuación, a una dureza insuficiente y, por tanto, hace que el comprimido sea propenso a fracturarse y desgastarse. Por lo tanto, se han realizado desarrollos con el objetivo de proporcionar un comprimido de disgregación por vía oral que posea ambas propiedades bastante incompatibles en buen equilibrio o con el objetivo de mejorar el rendimiento de un comprimido de disgregación por vía oral mediante la potenciación de su disgregabilidad, al tiempo que se logra una dureza suficiente (Documentos de patente 4-8).

20

25

30

35

40

Por otro lado, el acelerado envejecimiento de la sociedad es un factor que aumenta la necesidad de la forma de preparación del comprimido de disgregación por vía oral. Por tanto, existe la posibilidad de que la forma de comprimido de disgregación por vía oral pueda llegar a ser demandada con mayor frecuencia para aquellas preparaciones orales ampliamente usadas para diversos fármacos existentes. Con el fin de poder atender tal demanda social cuando esta surja, resulta deseable que la forma de comprimido de disgregación se pueda utilizar con seguridad no solo en algunos fármacos particulares, sino también en otra amplia diversidad de fármacos, y, además, que se pueda proporcionar un comprimido de disgregación por vía oral que presente una velocidad de disgregación potenciada.

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR**45 DOCUMENTOS DE PATENTE**

Documento de patente 1: JPS58-24410
 Documento de patente 2: JPH06-502194
 Documento de patente 3: WO95/20380
 Documento de patente 4: JP4551627
 Documento de patente 5: JP5584509
 Documento de patente 6: JP5062761
 Documento de patente 7: JP5062872
 Documento de patente 8: JP4446177

55

El documento EP-A-2810659 describe un comprimido de disgregación por vía oral como producto de moldeo por compresión de una mezcla que comprende al menos un almidón pregelatinizado y gránulos que contienen una povidona, óxido de titanio y cafeína.

60

El documento EP-A-1203580 describe preparaciones sólidas de disgregación rápida que contienen: a) un principio activo; b) D-manitol que tiene un tamaño de partícula promedio de 30 μm a 300 μm ; c) un agente de disgregación; y d) celulosas.

65

"Pharmaceutical dosage forms: tablets", 2008, Informa Healthcare, Nueva York, EE. UU., vol. 1, páginas 77-78, enseña que los parámetros de granulación en lecho fluido, tales como la tasa/el método de adición de aglutinante, el tiempo de secado y el comportamiento de fluidización del lecho de polvo, son cruciales para la fluidez.

Sumario de la invención

Problema técnico

5 Ante los antecedentes anteriores, los presentes inventores fijaron su atención en la necesidad de un medio que permita, con fármacos a administrar por vía oral, la formulación rápida de comprimidos de disgregación rápida que tengan propiedades ventajosas que puedan provocar una disgregación más rápida en presencia de agua, al tiempo que tengan una dureza suficiente.

10 Por tanto, un objetivo de la presente invención es hallar un medio universal que se pueda usar para formular diversos fármacos administrados por vía oral en forma de tal comprimido de disgregación por vía oral que sea ventajoso tanto en su dureza como en su disgregabilidad y que permita la administración rápida de comprimidos de disgregación por vía oral que tengan tales propiedades ventajosas.

15 Solución al problema

Como resultado de los estudios hacia el objetivo anterior, los presentes inventores descubrieron que los gránulos que contienen un principio activo (gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo), en caso de que los gránulos tengan una determinada distribución de tamaño de partícula y propiedad física específica, producen un comprimido que acto seguido presenta una disgregabilidad ventajosa incluso teniendo una dureza suficiente y, a través de estudios adicionales, han completado la presente invención. Por tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

25 1. Un comprimido de disgregación por vía oral como producto de moldeo por compresión de una mezcla que comprende al menos un disgregante y gránulos A que contienen un principio farmacéuticamente activo, en donde la proporción de gránulos A en el comprimido de disgregación por vía oral es al menos del 25 % en peso, y en donde

30 (a) el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 300 μm y dicho tamaño de partícula medio de los gránulos A es el tamaño de partícula del 50 % (D_{50}) en la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) que se determina mediante el método de tamizado,

35 (b) el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 3,0 o menos y el índice de distribución de partícula = $(D_{50}/D_{10} + D_{90}/D_{50})/2$ y la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) se determina mediante el método de tamizado,

(c) el ángulo de reposo de los gránulos A es no mayor de 38° y dicho ángulo de reposo es un valor determinado de acuerdo con la "Determinación del ángulo de reposo", la Farmacopea Japonesa, 17ª edición, y

40 (d) la relación de aspecto de los gránulos A es de al menos 0,7 y dicha relación de aspecto es un índice que representa la forma de una partícula y se determina mediante la norma ISO 9276-6 como "distancia de Feret/longitud máxima de la ISO" de una partícula, y

en donde el contenido del principio farmacéuticamente activo en los gránulos A representa al menos el 70 % en peso del peso de los gránulos puros de los gránulos A.

45 2. El comprimido de disgregación por vía oral de acuerdo con el punto 1 anterior, en donde el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 250 μm .

50 3. El comprimido de disgregación por vía oral de acuerdo con los puntos 1 o 2 anteriores, en donde el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 2,5 o menos.

55 4. Un método para la producción de un comprimido de disgregación por vía oral que comprende moldear por compresión una mezcla que comprende al menos un disgregante y gránulos A que contienen un principio farmacéuticamente activo en donde la proporción de gránulos A en el comprimido de disgregación por vía oral es al menos del 25 % en peso, y en donde

60 (a) el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 300 μm y dicho tamaño de partícula medio de los gránulos A es el tamaño de partícula del 50 % (D_{50}) en la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) que se determina mediante el método de tamizado,

(b) el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 3,0 o menos y el índice de distribución de partícula = $(D_{50}/D_{10} + D_{90}/D_{50})/2$ y la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) se determina mediante el método de tamizado,

(c) el ángulo de reposo de los gránulos A es no mayor de 38° y dicho ángulo de reposo es un valor determinado de acuerdo con la "Determinación del ángulo de reposo", la Farmacopea Japonesa, 17ª edición, y

65 (d) la relación de aspecto de los gránulos A es de al menos 0,7 y dicha relación de aspecto es un índice que representa la forma de una partícula y se determina mediante la norma ISO 9276-6, y

en donde el contenido del principio farmacéuticamente activo en los gránulos A representa al menos el 70 % en peso del peso de los gránulos puros de los gránulos A.

5 5. El método para la producción de acuerdo con el punto 4 anterior, en donde el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 250 μm .

6. El método para la producción de acuerdo con los puntos 4 o 5 anteriores, en donde el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 2,5 o menos.

10 **Efectos de la invención**

La presente invención de acuerdo con una de las definiciones anteriores permite una producción fácil de un comprimido de disgregación por vía oral que posee una dureza alta, pero se disgrega muy rápidamente en presencia de agua, empleando diversos gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo, independientemente de cuál sea el principio farmacéuticamente activo contenido. Por tanto, la presente invención permite la administración rápida, constante y fácil de un comprimido de disgregación por vía oral que es ventajoso tanto en su dureza como en su rapidez de disgregación, en diversos fármacos.

20 **Breve descripción de los dibujos**

[Fig. 1] La Fig. 1 es una micrografía electrónica de barrido (SEM en inglés) de los gránulos puros de los gránulos A antes del recubrimiento en el Ejemplo 1.

[Fig. 2] La Fig. 2 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos A en el Ejemplo 1.

25 [Fig. 3] La Fig. 3 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos A en el Ejemplo 3.

[Fig. 4] La Fig. 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos A en el Ejemplo comparativo 1.

[Fig. 5] La Fig. 5 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos puros de los gránulos A antes del recubrimiento en el Ejemplo 4.

[Fig. 6] La Fig. 6 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos A en el Ejemplo 4.

30 **Descripción de las realizaciones**

En la presente invención, la expresión "gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo" significa gránulos que contienen un fármaco médico para una enfermedad que se va a tratar o prevenir. En el presente documento, se puede elegir un "principio farmacéuticamente activo" según se desee de conformidad con una enfermedad dada que se va a tratar o prevenir y no se limita a un fármaco médico particular y específico. Esto se debe a que la esencia de la presente invención reside en una determinada combinación de propiedades estructurales y físicas de los gránulos.

40 La presente invención se basa en el descubrimiento de que una combinación de tanto una dureza alta como una disgregabilidad ventajosa en presencia de agua se obtiene en un comprimido de disgregación por vía oral que se produce mediante la compactación de una mezcla que comprende gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo, que son independientes de cualquier composición específica, que poseen al mismo tiempo determinadas propiedades físicas que se encuentran dentro de un intervalo predeterminado, y al menos un disgregante. Por lo tanto, no existe ninguna limitación en cuanto a los componentes específicos, incluyendo el principio farmacéuticamente activo, que pueden constituir los gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo.

50 Por ejemplo, los gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo pueden contener, además de un principio farmacéuticamente activo, cualquiera de los aditivos que estén farmacéuticamente permitidos, tales como excipientes, aglutinantes y edulcorantes. Los ejemplos específicos de excipientes mencionados anteriormente incluyen D-manitol, lactosa, xilitol, maltosa, maltitol, trehalosa, sacarosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, hidrógeno fosfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio anhidro y similares; y los ejemplos específicos de los aglutinantes mencionados anteriormente incluyen hipromelosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímeros de metacrilato, etilcelulosa, copolímeros de aminoalquilmetacrilato, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, pululano y similares, sin limitación.

60 En la presente invención, no existe ninguna limitación particular en cuanto a los disgregantes empleados, en la medida en que estos no reduzcan el efecto de la presente invención, y sus ejemplos específicos incluyen azúcares, tales como sacarosa, lactosa, trehalosa y maltosa; alcoholes de azúcar, tales como D-manitol, xilitol y maltitol; almidón o derivados del almidón, tales como almidón de maíz, carboximetilalmidón de sodio (Primojel) y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS); celulosas, tales como celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; carmelosos, tales como carmelosa, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol); crospovidona, hidrógeno fosfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio anhidro y similares, sin limitación.

65 En la presente invención, un comprimido de disgregación por vía oral puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables, según sea necesario, en la medida en que estos no reduzcan el efecto de la presente invención.

En la presente invención, "una mezcla que comprende al menos un disgregante y gránulos A que contienen un principio farmacéuticamente activo" puede contener, además de los gránulos A y un disgregante, otros aditivos convencionales (excipientes, aglutinantes y edulcorantes) y tales aditivos pueden estar en forma de polvo, gránulos o una mezcla de los mismos.

En la presente invención, el tamaño de partícula medio de los gránulos que contienen el principio farmacéuticamente activo (gránulos A) es no mayor de 300 μm , más preferentemente no mayor de 280 μm y particular y preferentemente no mayor de 250 μm .

En lo anterior, el "tamaño de partícula medio" se define como el tamaño de partícula del 50 % (D_{50}) en la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) que se determina mediante el método de tamizado. Además, en los Ejemplos y el Ejemplo comparativo que se describen más adelante, la distribución de tamaño de partícula de los gránulos se determinó en un analizador de tamices (analizador de tamices de vibración sónica completamente automático continuo, Robot shifter RPS-205, mfd, de Seisin Enterprise Co., Ltd.) que usaba 8 tamices convencionales (malla 22, 30, 42, 60, 83, 100, 140, 200) de acuerdo con la norma JIS Z8801.

En la presente invención, el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 3,0 o menos, más preferentemente de 2,5 o menos, todavía más preferentemente de 2,0 o menos, más preferentemente aún de 1,81 o menos y particular y preferentemente de 1,7 o menos.

En el presente documento, el "índice de distribución de partícula" es un índice que representa el grado de extensión de la distribución de tamaño de partícula y que se define mediante la siguiente Fórmula. Cuanto más cerca de 1 está el índice de distribución de partícula, más cerca del tamaño de partícula medio está la distribución de partícula.

$$\text{Índice de distribución de partícula} = (D_{50}/D_{10} + D_{90}/D_{50})/2$$

En la Fórmula anterior, " D_{10} " y " D_{90} " indican un tamaño de partícula del 10 % y un tamaño de partícula del 90 %, respectivamente, en la distribución, tal como se determina mediante el método de tamizado.

En la presente invención, el ángulo de reposo de los gránulos A es no mayor de 38 grados, más preferentemente no mayor de 36 grados y todavía más preferentemente no mayor de 33 grados.

En el presente documento, el "ángulo de reposo" se define como el ángulo más pronunciado con respecto a un plano horizontal en el que la capa superficial de gránulos apilados sobre el plano horizontal puede permanecer en reposo. En la presente invención, el ángulo de reposo, más específicamente, es un valor determinado de acuerdo con la "Determinación del ángulo de reposo", la Farmacopea Japonesa, 17ª edición.

En la presente invención, el contenido del principio farmacéuticamente activo en los gránulos A representa al menos el 70 % en peso del peso de los gránulos puros de los gránulos A. En el presente documento, la expresión "gránulo puro" significa una parte del gránulo A excluyendo las capas de recubrimiento en el caso donde el gránulo A es uno recubierto y, si el gránulo A no está recubierto, el mismo significado que el propio gránulo A.

En la presente invención, la proporción de gránulos A en el comprimido de disgregación por vía oral es preferentemente de al menos el 25 % en peso y más preferentemente de al menos el 30 % en peso.

Los presentes inventores hallaron que el tiempo de disgregación de un comprimido de disgregación por vía oral tiende a ser más corto a medida que la forma de partícula de los gránulos A se asemeja a una esfera. Por lo tanto, resulta preferible que la relación de aspecto de las partículas de los gránulos A sea algo grande y, en la presente invención, los gránulos tienen una relación de aspecto de 0,7 o más, en la producción de comprimidos de disgregación por vía oral.

En la presente invención, la "relación de aspecto" es un índice que representa la forma de una partícula y se define en la norma ISO 9276-6 como "distancia de Feret/longitud máxima de la ISO" de una partícula. En el presente documento, la "distancia de Feret" (o el "diámetro mínimo de Feret") significa la distancia mínima entre dos líneas paralelas que intercalan la imagen proyectada de una partícula fotografiada. Asimismo, la "longitud máxima de la ISO" significa la longitud entre 2 puntos elegidos en el contorno de la imagen proyectada de una partícula para que su distancia sea máxima. Por tanto, la relación de aspecto de una partícula esférica es de 1 (máximo). La relación de aspecto de los gránulos A se obtiene mediante la medición de la distancia de Feret y la longitud máxima de la ISO de los gránulos individuales en la imagen de los gránulos de muestra fotografiados esparcidos sobre una placa de medición, el cálculo de su respectiva relación de aspecto y el procesamiento estadístico de los datos recopilados. Por ejemplo, se puede emplear un microscopio electrónico de barrido proX PREMIUM II (JASCO International) para este fin.

Ejemplos

La presente invención se describe con más detalle a continuación con referencia a Ejemplos.

[Ejemplos 1-2]

5 Los comprimidos de disgregación por vía oral de los Ejemplos 1 y 2 se produjeron usando cada material en una proporción para dar los comprimidos de la composición mostrada en la Tabla siguiente y mediante el seguimiento del procedimiento descrito más adelante.

[Tabla 1]

10

Tabla 1. (Composición/comprimido)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	
Gránulos A	Clorhidrato de sertralina	56 mg	56 mg
	Aditivos para la granulación	14,0 mg	14,0 mg
	Hipromelosa	4 mg	4 mg
	Talco	1 mg	1 mg
	Copolímero E de aminoalquilmetacrilato	36 mg	36 mg
	Talco	9 mg	9 mg
	Total	120 mg	120 mg
En mezcla	Gránulos B	230 mg	-
	Celulosa microcristalina	-	219,3 mg
	Crospovidona	-	18 mg
	Sucralosa	2,8 mg	-
	Dióxido de titanio	3,6 mg	-
	Ácido silícico anhidro ligero	0,9 mg	-
	Saborizante	traza	-
	Estearato de magnesio	2,7 mg	2,7 mg
	Total	240 mg	240 mg
Peso del comprimido		360 mg	360 mg

(Proceso de producción)

15 1. Ejemplo 1

(1) Preparación de gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo (Gránulos A)

20 El clorhidrato de sertralina y los aditivos para la granulación que consisten en D-manitol e hidroxipropil celulosa se formaron en gránulos mediante mezclado con la adición de agua, a continuación, se secaron y dimensionaron para dar gránulos puros. La proporción de sertralina en los gránulos puros fue del 80 % en peso. A continuación, los gránulos puros se pusieron en un granulador de lecho fluido y se pulverizaron con una suspensión preparada mediante la dispersión de talco en una solución acuosa de hipromelosa para recubrir los gránulos puros, a continuación, se secaron y se dimensionaron para dar gránulos dimensionados. A continuación, los gránulos dimensionados se pusieron en un granulador de lecho fluido y se recubrieron mediante la pulverización de una suspensión preparada mediante la dispersión de talco en una mezcla líquida formada de una solución de copolímero E de aminoalquilmetacrilato en etanol anhidro y agua purificada y, después del lavado del conducto con solución de etanol en agua, los gránulos se secaron y se dimensionaron para dar gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo (gránulos A).

30 Se midió el ángulo de reposo (°) de los gránulos A y se midió su distribución de tamaño de partícula para obtener el índice de distribución de partícula. También se midieron los gránulos antes del recubrimiento en los gránulos A (gránulos puros) para determinar la distribución de tamaño de partícula para derivar el índice de distribución de partícula. Además, la relación de aspecto de los gránulos A se midió usando un microscopio electrónico de barrido proX PREMIUM II (JASCO International). Los datos del tamaño de partícula y la forma de partícula se recopilaron y analizaron mediante un análisis de imágenes automatizado. Una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos puros, antes del recubrimiento en gránulos A, se muestra en la Fig. 1 y una micrografía electrónica de barrido (SEM) de los gránulos A en la Fig. 2.

40 (2) Gránulos libres de principio farmacéuticamente activo (gránulos B)

Mediante el uso de los ingredientes para la granulación (que contenían disgregante) que consistían en D-manitol, un compuesto de celulosa, almidón, crospovidona y ácido silícico anhidro ligero, los gránulos libres de principio farmacéuticamente activo (gránulos B) se produjeron mediante la granulación en lecho fluido, el secado y el

dimensionamiento de una manera convencional.

(3) Mezclado y compactación

5 Los gránulos A, los gránulos B, la sucralosa, el dióxido de titanio, el ácido silícico anhidro ligero y un saborizante se mezclaron y, a esta mezcla, se le añadió adicionalmente estearato de magnesio, se mezcló y se compactó a tres presiones de compactación diferentes de 12 kN, 14 kN y 16 kN, respectivamente, para dar los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 1.

10 2. Ejemplo 2

Se emplearon los mismos gránulos A que en el Ejemplo 1. Los gránulos A, la celulosa microcristalina y la crospovidona (disgregante) se mezclaron y, a esta mezcla, se le añadió adicionalmente estearato de magnesio, se mezcló y se compactó a tres presiones de compactación diferentes de 8 kN, 10 kN y 12 kN, respectivamente, para dar los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 2.

(Ejemplos 3, 3A-3D y Ejemplo comparativo 1)

20 Los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 1 se produjeron siguiendo el procedimiento descrito más adelante que usaba cada material en una proporción para dar los comprimidos de la composición que se muestra en la siguiente Tabla.

[Tabla 2]

25 Tabla 2. (Composición/comprimido)

		Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 1
Gránulos A	Irbesartán	100 mg	100 mg
	Aditivos 1 para la granulación	19,8 mg	19,8 mg
	Aditivos 2 para la granulación	5 mg	5 mg
	Sucralosa	10 mg	10 mg
	Total	134,8 mg	134,8 mg
En mezcla	Gránulos B	186,5 mg	186,5 mg
	Crospovidona	16 mg	16 mg
	Carmelosa	16 mg	16 mg
	Ácido silícico anhidro ligero	3,6 mg	3,6 mg
	Saborizante	traza	traza
	Estearato de magnesio	3,6 mg	3,6 mg
	Total	225,2 mg	225,2 mg
Peso del comprimido		360 mg	360 mg

(Proceso de producción)

30 1. Ejemplo 3

(1) Gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo (gránulos A)

35 Los aditivos 1 para la granulación que consistían en irbesartán, D-manitol, croscarmelosa de sodio e hipromelosa se mezclaron con sucralosa (edulcorante) y se formaron en gránulos, que se pulverizaron, a continuación, con una solución acuosa de los aditivos 2 para la granulación que consistían en hidrato de ácido cítrico e hipromelosa, se secaron y se dimensionaron para producir gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo (gránulos A). La proporción de irbesartán en los gránulos A fue del 74,2 % en peso.

40 Los gránulos A se midieron para determinar su ángulo de reposo (°) y su tamaño de partícula para derivar el índice de distribución de partícula, así como su relación de aspecto. En la Fig. 3, se muestra una micrografía electrónica (SEM) de los gránulos A.

(2) Gránulos libres de principio farmacéuticamente activo (gránulos B)

45 Mediante el empleo de los ingredientes para gránulos (que contenían disgregante) que consistían en D-manitol, un compuesto de celulosa, almidón, crospovidona y ácido silícico anhidro ligero, se produjeron gránulos libres de principio

farmacéuticamente activo (gránulos B) a través de la granulación en lecho fluido, el secado y el dimensionamiento de acuerdo con una manera convencional.

(3) Mezclado y compactación

5 Los gránulos A, los gránulos B, la crospovidona, la carmelosa, el ácido silícico anhidro ligero y un saborizante se mezclaron y, a esta mezcla, se le añadió adicionalmente estearato de magnesio, se mezcló y se compactó a la presión de compactación de 13 kN para producir los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 3.

10 2. Ejemplos 3A-3D

Los gránulos A se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 3, con la excepción de que las condiciones de dimensionamiento se reemplazaron por cuatro diferentes, y se midieron para determinar su ángulo de reposo (°), su distribución de tamaño de partícula para derivar su índice de distribución de partícula y también para determinar su relación de aspecto. Mediante el uso de los gránulos A así obtenidos, se produjeron los comprimidos de disgregación por vía oral de los Ejemplos 3A a los Ejemplos 3D, a través de la adición de los gránulos B, la crospovidona, la carmelosa, el ácido silícico anhidro ligero y un saborizante, la adición adicional de estearato de magnesio, el mezclado y la compactación tal como en el Ejemplo 3, pero a través del establecimiento de la presión de compactación en dos niveles de 6 kN y 8 kN.

20 3. Ejemplo comparativo 1

Los gránulos A se produjeron de la misma manera que en los gránulos A del Ejemplo 3, con la excepción de que se empleó una condición de dimensionamiento modificada para dar una distribución de tamaño de partícula alterada. Los gránulos A se midieron para determinar su ángulo de reposo (°), su distribución de tamaño de partícula para derivar su índice de distribución de partícula y también para determinar su relación de aspecto. En la Fig. 4, se muestra una micrografía electrónica (SEM) de los gránulos A.

30 También se produjeron gránulos libres de principio farmacéuticamente activo (gránulos B) de la misma manera que en el Ejemplo 3 y se produjeron los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo comparativo 1 usando los gránulos A, los gránulos B y los aditivos tal como en el Ejemplo 3 y compactando a una presión de compactación de 8 kN.

35 Ejemplo 4

Los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 4 se produjeron usando cada material en una proporción para dar los comprimidos de la composición mostrada en la Tabla siguiente y mediante el seguimiento del procedimiento descrito más adelante.

40 [Tabla 3]

Tabla 3.

Gránulos A	Pregabalina	Ejemplo 4 150 mg
	Aditivos para la granulación	37,8 mg
	Copolímero E de aminoalquilmetacrilato	75 mg
	Talco	37,5 mg
	Total	300,3 mg
En mezcla	Gránulos B	475,2 mg
	D-manitol	0,66 mg
	Aspartamo	10,30 mg
	Estearato de magnesio	5,54 mg
	Total	491,7 mg
Peso del comprimido		792 mg

(Procedimiento de producción)

45 (1) Producción de gránulos que contienen un principio farmacéuticamente activo (gránulos A)

La pregabalina y los aditivos para la granulación que consistían en almidón de maíz y povidona se mezclaron y se pusieron en un granulador de lecho fluido y se pulverizaron con agua purificada, se granularon, se secaron y se dimensionaron para preparar gránulos puros. La proporción de pregabalina en los gránulos puros fue del 79,9 % en

peso. Los gránulos puros se pusieron en el granulador de lecho fluido y se recubrieron mediante la pulverización de los mismos con una suspensión preparada mediante la dispersión de talco en una solución de copolímero E de aminoalquilmetacrilato (etanol/agua), se secaron y se dimensionaron para preparar los gránulos A. Se midieron los gránulos A para determinar su ángulo de reposo (°) y la distribución de tamaño de partícula para derivar su índice de distribución de partícula y también para determinar su relación de aspecto. También se midieron los gránulos antes del recubrimiento en los gránulos A (gránulos puros) para determinar su distribución de tamaño de partícula para derivar su índice de distribución de partícula.

En la Fig. 5, se muestra una micrografía electrónica (SEM) de los gránulos puros antes del recubrimiento en los gránulos A y, en la Fig. 6, se muestra una micrografía electrónica (SEM) de los gránulos A.

(2) Gránulos libres de principio farmacéuticamente activo (gránulos B)

Mediante el uso de los ingredientes para los gránulos (que contenían disgregante) que consistían en D-manitol, un compuesto de celulosa, almidón, crospovidona y ácido silícico anhidro ligero, se produjeron gránulos libres de principio farmacéuticamente activo (gránulos B) a través de la granulación mediante la granulación en lecho fluido, el secado y el dimensionamiento de una manera convencional.

(3) Mezclado y compactación

Los gránulos A, los gránulos B, el D-manitol y el aspartamo se mezclaron y, a esta mezcla, se le añadió estearato de magnesio, se mezcló y, a continuación, se compactó a tres presiones de compactación diferentes de 12 kN, 14 kN y 16 kN, respectivamente, para producir los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 4.

(Evaluación)

Los comprimidos de disgregación por vía oral de cada uno de los Ejemplos y el Ejemplo comparativo 1 se midieron, respectivamente, para determinar su dureza y tiempo de disgregación (Farmacopea Japonesa) correspondientes a cada presión de compactación.

1. Tiempo de disgregación (Farmacopea Japonesa)

Se empleó un aparato de ensayo de disgregación (conforme a la Farmacopea Japonesa). En un recipiente de vidrio, se pusieron 900 ml de agua a 37 °C y se movió hacia arriba y hacia abajo una canasta (con fondo de red) que contenía comprimidos en el agua contenida en el recipiente para medir el tiempo requerido para que los comprimidos se disgregaran por completo.

2. Dureza

Se empleó un dispositivo de ensayo de dureza (TBH 425, ERWEKA). El aparato fue diseñado para transportar un comprimido a un posicionador para trabajos, mediante el que se prensa el comprimido sobre sus lados laterales con una presión que aumenta gradualmente para determinar la carga (N) en el momento en que se rompió el comprimido.

Los resultados de la medición de los comprimidos de disgregación por vía oral se muestran en la siguiente Tabla, junto con su ángulo de reposo, su distribución de tamaño de partícula, su índice de distribución de partícula y su relación de aspecto de los gránulos A correspondientes. Tal como en los Ejemplos 1, 2 y 4, la distribución de tamaño de partícula y el índice de distribución de partícula también se muestran para los gránulos puros correspondientes.

[Tabla 4]

Tabla 4.		Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 3A		Ejemplo 3B		Ejemplo 3C		Ejemplo 3D		Ejemplo comparativo 1		Ejemplo 4	
		Gránulos	Gránulos	Gránulos	Polvo	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos	Gránulos
Gránulos A	Gránulos A	20	79,24	20	79,24	32	128,2	36	138,0	35	83,5	35	88,8	35	59,4	41	37,8	22	106
	Gránulos B o polvo	134,09	134,09	134,09	134,09	233,6	233,6	252,8	190,7	190,7	176	151,7	143,5	149					
	Ángulo de reposo (°)																		
	Tamaño de Partícula	213,92	213,92	362,7	362,7	666,0	666,0	379,4	379,4	307,6	260,2	422,2	233						
Gránulos puros	Índice de distribución de partícula	1,64	1,64	1,69	1,64	2,23	2,23	2,14	2,14	1,86	2,13	1,49							
	Relación de aspecto	0,778	0,778	0,737	0,778	0,732	0,732	0,718	0,718	0,711	0,643	0,646							
	D ₁₀ (µm)	49,66	49,66	-	49,66	-	-	-	-	-	-	-	71						
	D ₅₀ (µm)	85,89	85,89	-	85,89	-	-	-	-	-	-	-	97						
Comprimidos	D ₉₀ (µm)	162,31	162,31	-	162,31	-	-	-	-	-	-	165							
	Índice de distribución de partícula	1,81	1,81	-	1,81	-	-	-	-	-	-	1,54							
	Nivel 1	Presión (kN)	12	8	13	8	6	6	6	6	6	8	12						
	Nivel 2	Dureza (N)	88	82	82	82	58	58	77	84	84	91	89						
Comprimidos	Nivel 2	Tiempo de disgregación (s)	15	12	19	19	19	24	22	22	26	21							
	Nivel 3	Presión (kN)	14	10	-	8	8	8	8	8	8	14							
	Nivel 3	Dureza (N)	92	105	-	85	108	108	132	132	125	108,7							
	Nivel 3	Tiempo de disgregación (s)	17	13	-	23	28	28	29	29	29	23							
Comprimidos	Nivel 3	Presión (kN)	16	12	-	-	-	-	-	-	-	16							
	Nivel 3	Dureza (N)	120	117	-	-	-	-	-	-	-	116,7							
	Nivel 3	Tiempo de disgregación (s)	21	17	-	-	-	-	-	-	-	25							
	Nivel 3	Tiempo de disgregación (s)	21	17	-	-	-	-	-	-	-	25							

Tal como se observa a partir de los resultados, las tres versiones de los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 1 poseían una disgregabilidad rápida de 15 s, 17 s y 21 s, a pesar de que estos tenían una dureza alta de 88 N, 92 N y 120 N, respectivamente. Las tres versiones de comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 2 también poseían una disgregabilidad muy rápida de 12 s, 13 s y 17 s, a pesar de que estos tenían una dureza alta de 82 N, 105 N y 117 N, respectivamente. Además, los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 3 y las tres versiones de comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo 4 también poseían una disgregabilidad ventajosa de 19 s, 21 s, 23 s y 25 s, a pesar de que estos tenían una dureza alta de 82 N, 89 N, 108,7 N y 116,7 N.

Además, los comprimidos de disgregación por vía oral del Ejemplo comparativo 1, a pesar de su dureza relativamente baja de 98 N, poseían un tiempo de disgregación muy largo de 39 s, en comparación con la dureza de 120 N con el nivel 3 del Ejemplo 1, la dureza de 105 N y 117 N con los niveles 2 y 3, respectivamente, del Ejemplo 2 y la dureza de 108,7 N y 116,7 N del Ejemplo 4. Este resultado indica que las mismas composiciones sometidas a la compactación en los Ejemplos confieren una disgregabilidad notablemente ventajosa en comparación con la composición del Ejemplo comparativo 1, aunque estas tengan una dureza comparable.

Además, en ambos Ejemplos 1 y 2, se emplearon comúnmente los mismos gránulos A y, en el primero (Ejemplo 1), se combinaron con los mismos otros gránulos (gránulos B que contenían un disgregante) y se compactaron, mientras que, en el otro (ejemplo 2), los aditivos (incluyendo un disgregante), en lugar de los gránulos B, se usaron solo como polvo en la misma cantidad y se compactaron, hallándose que ambos poseían una disgregabilidad ventajosa. Esto indica que la disgregabilidad ventajosa con los Ejemplos se ha producido debido a la propiedad de los gránulos A, independientemente de si un disgregante combinado con los gránulos A está en forma de gránulos (gránulos B) o en forma de un polvo.

Es más, los gránulos A en cualquiera de los Ejemplos poseen una alta fluidez, presentando un ángulo de reposo no mayor de 38°, y tienen su índice de distribución de partícula de no más de 3,0, mostrando sus tamaños de partícula en lugar de concentrarse cerca de su tamaño de partícula medio. Por el contrario, los gránulos A en el Ejemplo comparativo 1 presentan una fluidez deficiente, mostrando un gran ángulo de reposo de 41°, y tienen su índice de distribución de partícula tan grande como 3,37, lo que significa una dispersión de distribución de tamaño de partícula en un amplio intervalo entre tamaños de partículas pequeños y grandes. Esto indica que la combinación de un ángulo de reposo relativamente pequeño y un índice de distribución de partícula pequeño confiere a los comprimidos de disgregación por vía oral de los Ejemplos sus propiedades características, es decir, una dureza alta y una disgregabilidad ventajosa.

Además, en los Ejemplos 3A-3D, que tienen la misma composición, se halla la tendencia, entre los comprimidos producidos a la misma presión de compactación, de que la relación de aspecto más alta corresponde al tiempo de disgregación más corto y, entre los mismos, se halla que los Ejemplos 3A-3C que usan los gránulos A que tienen su relación de aspecto no menor de 0,7 pueden proporcionar comprimidos de disgregación por vía oral más ventajosos, en comparación con el Ejemplo 3D.

Aplicabilidad industrial

La presente invención resulta útil ya que esta permite la administración constante y rápida de comprimidos de disgregación por vía oral que tienen una dureza alta y una disgregabilidad excelente en presencia de agua con una amplia diversidad de fármacos médicos administrados por vía oral.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de disgregación por vía oral como producto de moldeo por compresión de una mezcla que comprende al menos un disgregante y gránulos A, que contienen un principio farmacéuticamente activo, en donde la proporción de gránulos A en el comprimido de disgregación por vía oral es al menos del 25 % en peso, y en donde
- (a) el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 300 μm y dicho tamaño de partícula medio de los gránulos A es el tamaño de partícula del 50 % (D_{50}) en la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) que se determina mediante el método de tamizado,
- (b) el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 3,0 o menos y el índice de distribución de partícula = $(D_{50}/D_{10} + D_{90}/D_{50})/2$ y la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) se determinan mediante el método de tamizado,
- (c) el ángulo de reposo de los gránulos A es no mayor de 38° y dicho ángulo de reposo es un valor determinado de acuerdo con la "Determinación del ángulo de reposo", la Farmacopea Japonesa, 17ª edición, y
- (d) la relación de aspecto de los gránulos A es de al menos 0,7 y dicha relación de aspecto es un índice que representa la forma de una partícula y se determina mediante la norma ISO 9276-6 como "distancia de Feret/longitud máxima de la ISO" de una partícula, y
- en donde el contenido del principio farmacéuticamente activo en los gránulos A representa al menos el 70 % en peso del peso de los gránulos puros de los gránulos A.
2. El comprimido de disgregación por vía oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 250 μm .
3. El comprimido de disgregación por vía oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 2,5 o menos.
4. Un método para la producción de un comprimido de disgregación por vía oral que comprende moldear por compresión una mezcla, que comprende al menos un disgregante y gránulos A que contienen un principio farmacéuticamente activo, en donde la proporción de gránulos A en el comprimido de disgregación por vía oral es al menos del 25 % en peso, y en donde
- (a) el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 300 μm y dicho tamaño de partícula medio de los gránulos A es el tamaño de partícula del 50 % (D_{50}) en la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) que se determina mediante el método de tamizado,
- (b) el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 3,0 o menos y el índice de distribución de partícula = $(D_{50}/D_{10} + D_{90}/D_{50})/2$ y la distribución de tamaño de partícula (basada en el peso) se determina mediante el método de tamizado,
- (c) el ángulo de reposo de los gránulos A es no mayor de 38° y dicho ángulo de reposo es un valor determinado de acuerdo con la "Determinación del ángulo de reposo", la Farmacopea Japonesa, 17ª edición, y
- (d) la relación de aspecto de los gránulos A es de al menos 0,7 y dicha relación de aspecto es un índice que representa la forma de una partícula y se determina mediante la norma ISO 9276-6, y
- en donde el contenido del principio farmacéuticamente activo en los gránulos A representa al menos el 70 % en peso del peso de los gránulos puros de los gránulos A.
5. El método para la producción de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el tamaño de partícula medio de los gránulos A es no mayor de 250 μm .
6. El método para la producción de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en donde el índice de distribución de partícula de los gránulos A es de 2,5 o menos.

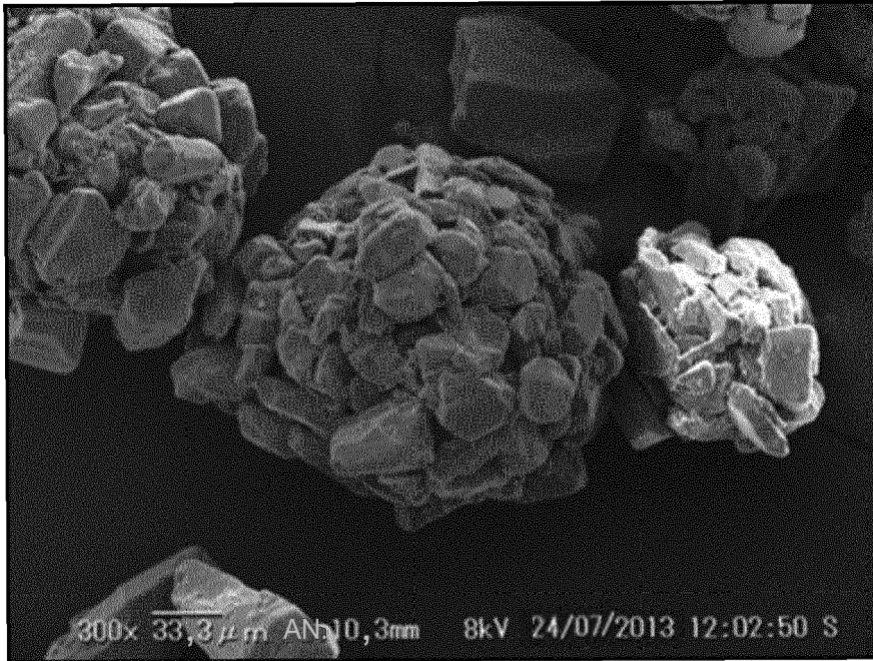


Fig. 1

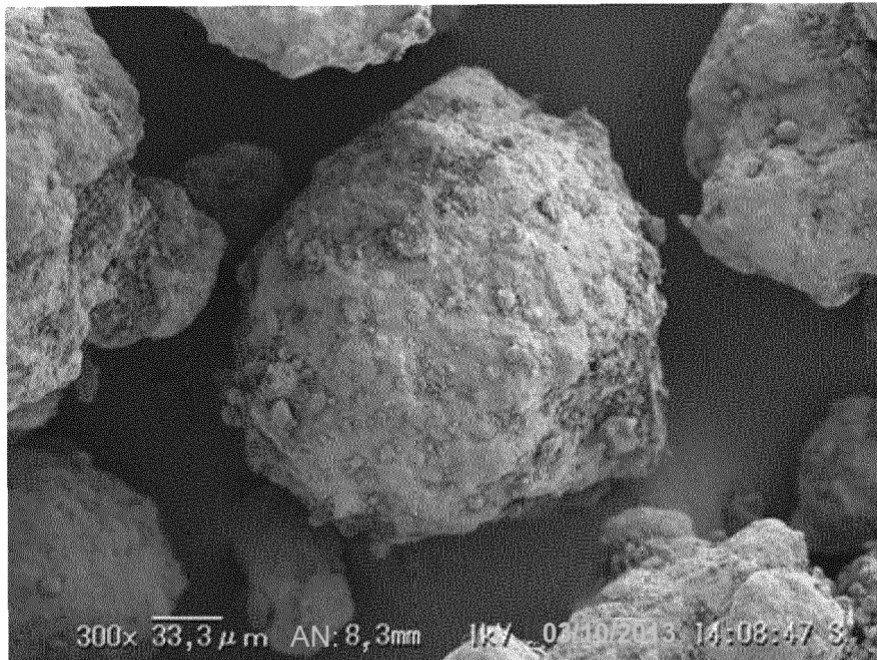


Fig. 2

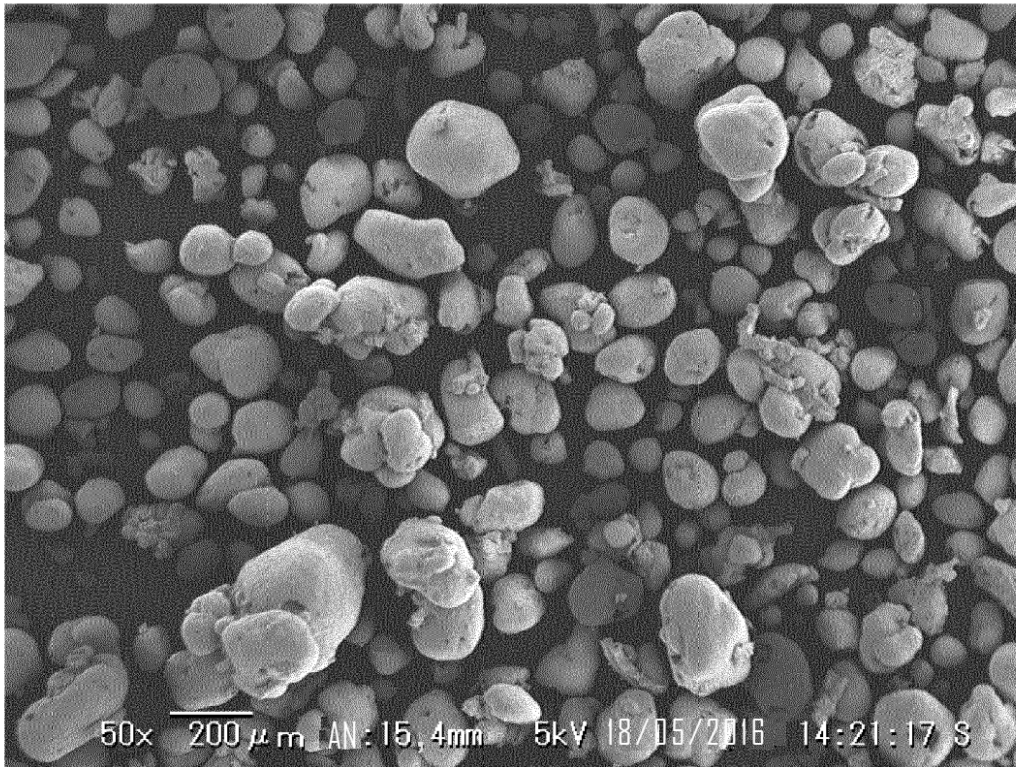


Fig. 3

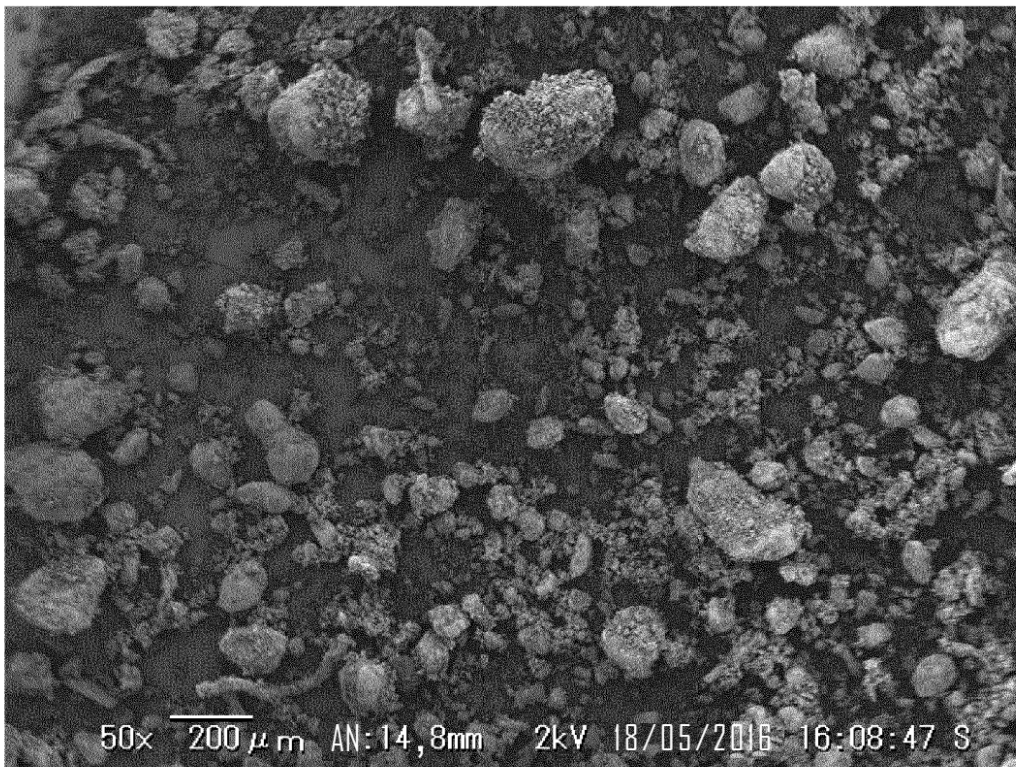


Fig. 4

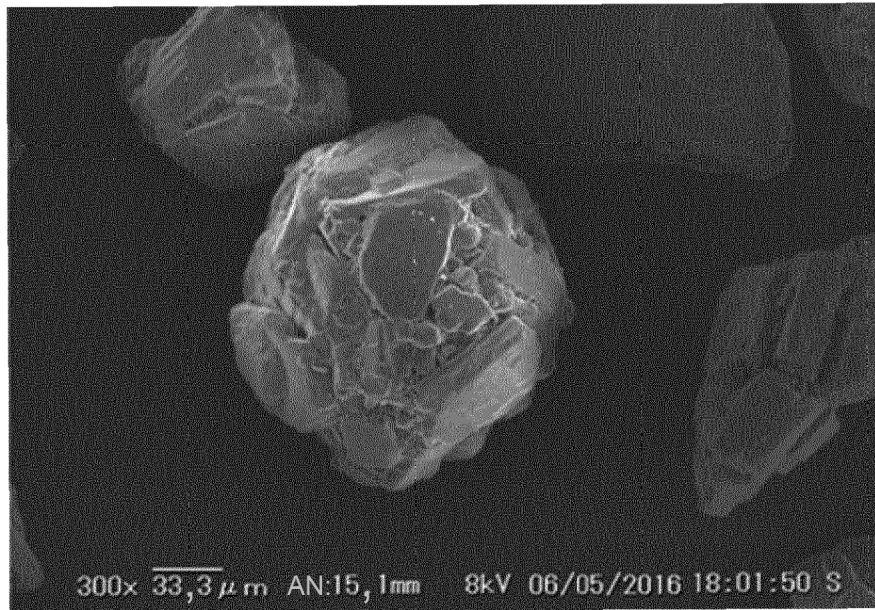


Fig. 5

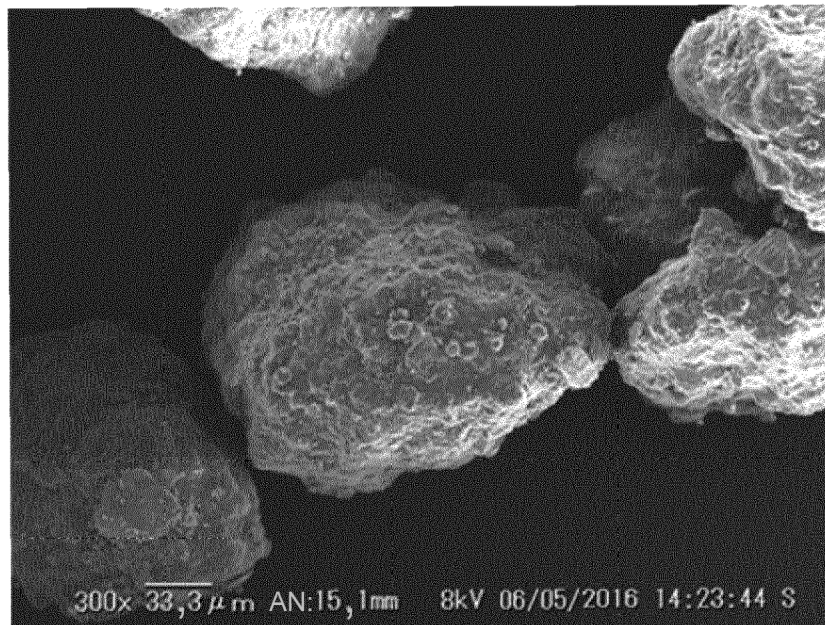


Fig. 6