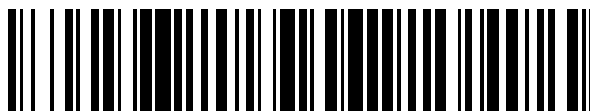


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 498**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2004 E 04292262 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 1523974**

54 Título: **Composición para un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral**

30 Prioridad:

15.10.2003 JP 2003355076

16.08.2004 JP 2004236573

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

21.12.2018

73 Titular/es:

FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)

55 Yokohoonji, Kamiichi-machi

Nakaniikawa-gun, Toyama 930-0397, JP

72 Inventor/es:

TANAKA, NOBUKAZU;

NAGAI, YOSHIRO;

KAWAGUCHI, HIROSHI;

FUKAMI, TADASHI y

HOSOKAWA, TERUMASA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 694 498 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

Composición para un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral y también para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral preparados a partir de la composición.

10 Técnicas relacionadas
Con respecto a las preparaciones sólidas para administración oral, se conocen comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que se desintegran o se disuelven rápidamente cuando se colocan en la cavidad oral.

15 Con respecto a dichos comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral, se conocen aquellos que contienen un excipiente y eritritol (publicación de Patente Japonesa no examinada No. 2003-176242), aquellos preparados mediante secado por pulverización de una suspensión que contiene un medio acuoso, hidrógeno fosfato de calcio y sacáridos (documento de Patente WO 99/55373), aquellos preparados mediante secado por pulverización de una suspensión que contiene un excipiente inorgánico y sacáridos (publicación de Patente Japonesa no examinada No. 2000-86537), aquellos preparados mediante secado por pulverización de una dispersión que contiene un antiácido inorgánico, un alcohol de azúcar y un agente disgregante en un medio acuoso (publicación de Patente Japonesa no examinada No. Hei 10(1998)-120554).

25 Además de lo anterior, se ha descrito un método para la producción de comprimidos de disolución oral en donde sacáridos tales como el xilitol, un ingrediente farmacológicamente activo y agua se mezclan y se transforman en comprimidos (publicación de Patente Japonesa no examinada No. Hei 10(1998)-120554), un producto moldeado por compresión que se disuelve oralmente que comprende granulados preparados mediante una granulación en un lecho fluidizado de sacáridos que tienen una baja propiedad de moldeo junto con sacáridos que tienen una alta propiedad de moldeo como aglutinantes (documento de Patente WO 95/20380), una preparación sólida de disgregación rápida que contiene un ingrediente activo, un sacárido que tiene un diámetro de partícula promedio de 5 µm a 90 µm, un sacárido que tiene un diámetro de partícula promedio de 90 µm a 500 µm, un agente disgregante y celulosa (documento de Patente WO 00/78292), una preparación sólida de disgregación rápida preparada mediante secado por pulverización de un alcohol de azúcar y un agente disgregante, seguido de la formación de comprimidos secos (documento de Patente WO 02/69934), etc.

35 El documento de Patente EP 0 826 376 describe una composición para administración oral que comprende un fármaco de sabor desagradable, un polímero grande soluble en el estómago y un monoglicérido en la forma de cristal β, conteniendo dicha composición opcionalmente aditivos ordinarios tales como manitol, xilitol, aluminometasilicato de magnesio, óxido de magnesio, etc...

40 El documento de Patente WO 01/87264 describe una forma de dosificación oral sólida de rápida disgregación de un ingrediente activo poco soluble en la forma de partículas que tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 2.000 nm antes de la inclusión en la forma de dosificación, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable soluble en agua o dispersable en agua.

45 El documento de Patente WO 03/051338 describe una composición de disolución rápida que comprende manitol y sorbitol secados por pulverización conjunta y un disgregante, siendo dicha composición altamente compactible y se disuelve en menos de 60 segundos en la cavidad oral.

50 La publicación de Patente WO 03074085 & EP-1488811 A describe un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral que comprende granos de un agente farmacéuticamente activo soluble en agua y un adsorbente, D-manitol y una agente de disgregación. El adsorbente es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en silicato de calcio, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, dióxido de silicio y aluminato de metasilicato de magnesio, y en donde el disgregante es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetilcelulosa. Esta composición se granuló y se secó sobre lecho fluido seco. El xilitol no está presente en las composiciones.

COMPENDIO DE LA INVENCION

60 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición adecuada para preparar comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que, en comparación con los comprimidos de disgregación rápida de las técnicas anteriores, tienen un tiempo de disgregación muy acortado en la cavidad oral y una dureza suficiente, y un método para producir el mismo, así como proporcionar comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral preparados utilizando la composición anterior y un método para producir los mismos que tiene una productividad alta por medio de moldeo por compresión.

65

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos para lograr los objetivos anteriores y, como resultado, han encontrado inesperadamente que los comprimidos que se preparan utilizando un sacárido específico, un agente disgregante y un excipiente inorgánico en una relación específica muestran un tiempo de disgregación significativamente acortado en la cavidad oral y una dureza suficiente para uso práctico, en comparación con los comprimidos de disgregación rápida convencionales.

La presente invención proporciona una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1. Por lo tanto, la presente descripción proporciona:

- (1) una composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que comprende manitol, xilitol, un excipiente inorgánico y un agente disgregante, en donde el manitol y xilitol forman partículas complejas y un excipiente inorgánico y un agente disgregante se dispersan en las partículas complejas;
- (2) la composición de acuerdo con la anterior (1), en donde los componentes (a) a (c) están contenidos de tal manera que
 - (a) los sacáridos que consisten en una combinación de manitol y xilitol están de 40 a 90 partes en peso;
 - (b) el excipiente inorgánico está de 1 a 30 partes en peso; y
 - (c) el agente disgregante está de 5 a 40 partes en peso, siempre que la cantidad total de (a), (b) y (c) sea de 100 partes en peso;
- (3) la composición de acuerdo con las anteriores (1) o (2), que contiene de 50 a 80 partes en peso de los sacáridos;
- (4) la composición de acuerdo con las anteriores (1) o (2), que contiene de 62 a 78 partes en peso de los sacáridos;
- (5) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (4), en donde la relación en peso de manitol a xilitol es (98 a 67) : (2 a 33);
- (6) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (4), en donde la relación en peso de manitol a xilitol es (97 a 87) : (3 a 13);
- (7) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (4), en donde la relación en peso de manitol a xilitol es (96 a 89) : (4 a 11);
- (8) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (7), que contiene de 2 a 15 partes en peso del excipiente inorgánico;
- (9) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (7), que contiene de 2 a 9 partes en peso del excipiente inorgánico;
- (10) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (7), que contiene de 3 a 8 partes en peso del excipiente inorgánico;
- (11) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (10), en donde el excipiente inorgánico es un compuesto inorgánico farmacéuticamente aceptable que contiene uno cualquiera de aluminio, magnesio y calcio;
- (12) la composición de acuerdo con la anterior (11), en donde el excipiente inorgánico se selecciona de aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrógeno fosfato de calcio, talco, gel de hidróxido de aluminio seco, hidrotalcita, carbonato de calcio y silicato de calcio;
- (13) la composición de acuerdo con la anterior (11), en donde el excipiente inorgánico se selecciona de aluminometasilicato de magnesio, carbonato de calcio, hidrotalcita e hidrógeno fosfato de calcio;
- (14) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (13), que contiene de 10 a 36 partes en peso del agente disgregante;
- (15) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (13), que contiene de 16 a 35 partes en peso del agente disgregante;
- (16) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (13), que contiene de 18 a 34 partes en peso del agente disgregante;
- (17) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (16), en donde el agente disgregante se selecciona de crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y celulosa cristalina;
- (18) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (16), en donde el agente disgregante se selecciona de crospovidona y celulosa cristalina;
- (19) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (18), que contiene de 5 a 15 partes en peso de crospovidona y de 10 a 22 partes en peso de celulosa cristalina como el agente disgregante;
- (20) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (18), que contiene de 6 a 13 partes en peso de crospovidona y de 12 a 21 partes en peso de celulosa cristalina como el agente disgregante;
- (21) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (20), en donde las partículas complejas forman una dispersión sólida y un agente disgregante fino y un excipiente inorgánico fino se dispersan en la dispersión sólida;

- (22) la composición de acuerdo con la anterior (22), en donde el agente disgregante y el excipiente inorgánico tienen un diámetro de partícula promedio de 1 a 40 μm , respectivamente;
- (23) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (22), en donde un pico endotérmico de los sacáridos medido por un colorímetro de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura de 0,5 a 19°C en comparación con un pico endotérmico medido a partir de manitol solo;
- (24) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (22), en donde un pico endotérmico de los sacáridos medido por un colorímetro de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura de 1 a 9°C en comparación con un pico endotérmico medido a partir de manitol solo;
- (25) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (22), en donde un pico endotérmico de los sacáridos medido por un calorímetro de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura de 1 a 8°C en comparación con un pico endotérmico medido a partir de manitol solo;
- (26) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (25), en donde una tasa de recubrimiento medida en el moldeo por compresión es de 0,85 a 1,00;
- (27) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (25), en donde una tasa de recubrimiento medida en el moldeo por compresión es de 0,90 a 1,00;
- (28) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (27), en donde un diámetro de partícula promedio es de 30 a 200 μm , un ángulo de reposo es de 27 a 40°C, y un volumen específico estático es de 1,5 a 2,5 mL/g;
- (29) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (28), que se obtiene mediante secado por pulverización de una solución acuosa o una dispersión acuosa que comprende los componentes de (a) a (c);
- (30) la composición de acuerdo con la anterior (29), que se obtiene mediante secado por pulverización de la dispersión obtenida al disolver o dispersar, anteriormente, manitol y xilitol en un medio acuoso y después dispersar homogéneamente el agente disgregante y el excipiente inorgánico;
- (31) la composición de acuerdo con una cualquiera de las anteriores (1) a (30), que contiene además de 0,01 a 100 partes en peso de un ingrediente farmacológicamente activo y/o de 0,01 a 1000 partes en peso de un componente que no deteriora una propiedad disgregante basado en 100 partes en peso de una cantidad total de manitol, xilitol, el excipiente inorgánico y el agente disgregante; y
- (32) un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral preparado utilizando la composición de acuerdo con cualquier composición de las anteriores (1) a (30), que comprende de 0,01 a 100 partes en peso de un ingrediente farmacológicamente activo y/o de 0,01 a 1000 partes en peso de un componente que no deteriora una propiedad disgregante basado en 100 partes en peso de la composición.

El término "comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral" utilizado aquí se refiere a un comprimido que puede disgregarse rápidamente en la cavidad oral, por ejemplo, en 40 segundos, preferiblemente en 30 segundos, más preferiblemente en 25 segundos y, todavía más preferiblemente, en 20 segundos. El tiempo de disgregación en la cavidad oral utilizado aquí es el tiempo que se mide mediante el método de medición mencionado en los Ejemplos que se muestran a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La Figura 1 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de xilitol en los sacáridos (manitol y xilitol), de acuerdo con la presente invención.
- La Figura 2 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de aluminometasilicato de magnesio en la composición de la presente invención.
- La Figura 3 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de crospovidona en la composición de la presente invención.
- La Figura 4 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de celulosa cristalina en la composición de la presente invención.
- La Figura 5 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de xilitol en los sacáridos (manitol y xilitol), de acuerdo con la presente invención.
- La Figura 6 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de hidrógeno fosfato de calcio en la composición de la presente invención.
- La Figura 7 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de crospovidona en la composición de la presente invención.
- La Figura 8 es un gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representa en relación a la proporción de celulosa cristalina en la composición de la presente invención.
- La Figura 9 es una imagen de los gránulos 2, que se prepararon en el Ejemplo 14 de la presente memoria descriptiva, observado bajo un microscopio electrónico de barrido.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Con respecto a los sacáridos (componente (a)) comprendidos en la composición de la presente invención, se utiliza una mezcla de manitol y xilitol. Esta mezcla forma partículas complejas. Estos sacáridos se utilizan en una cantidad de 40 a 90 partes en peso, preferiblemente de 50 a 80 partes en peso, más preferiblemente de 60 a 78 partes en peso y, todavía más preferiblemente, de 62 a 78 partes en peso basado en el peso total de la composición.

La relación en peso de manitol a xilitol como sacáridos es

preferiblemente tal que manitol : xilitol = (98 a 67) : (2 a 33),
 más preferiblemente manitol : xilitol = (98 a 87) : (2 a 13),
 todavía más preferiblemente manitol : xilitol = (97 a 83) : (3 a 13) y
 aún más preferiblemente manitol : xilitol = (96 a 89) : (4 a 11).

Con respecto a un diámetro de partícula promedio del sacárido utilizado en la presente invención, es de 500 µm o inferior, preferiblemente de 5 a 300 µm y, más preferiblemente, de 5 a 200 µm para evitar la aspereza en la cavidad oral. Sin embargo, ya que el xilitol se disuelve siempre durante la fabricación, se puede utilizar uno que tenga cualquier diámetro de partícula. Se puede utilizar cualquier manitol y xilitol en la medida en que sean sustancias comercialmente disponibles.

El manitol se utiliza generalmente para obtener composiciones en polvo que tienen baja higroscopicidad y alta fluidez. Sin embargo, su propiedad de moldeo es pobre y su solubilidad es baja también y, por lo tanto, cuando se utiliza en una composición para comprimidos de disgregación rápida, un equilibrio entre el tiempo de disgregación en la cavidad oral y la dureza de los comprimidos resultantes no ha sido satisfactorio.

Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que, cuando se utiliza manitol en una relación específica con xilitol, se puede obtener un tiempo de disgregación muy acortado en la cavidad oral, una buena dureza y una excelente propiedad de formación de comprimidos.

El excipiente inorgánico (componente (b)) comprendido en la composición de la presente invención se utiliza de 1 a 30 parte(s) en peso, preferiblemente de 2 a 20 en peso, más preferiblemente de 2 a 15 partes en peso, además preferiblemente de 2 a 9 partes en peso y, más preferiblemente, de 3 a 8 partes en peso basado en el peso total de la composición; su diámetro de partícula promedio es de 0,1 a 100 µm, preferiblemente, de 1 a 60 µm y, más preferiblemente, de 1 a 40 µm.

El excipiente inorgánico tiene preferiblemente un diámetro de poro promedio de 100 nm o inferior y se prefiere que sea un compuesto inorgánico farmacéuticamente aceptable que contiene cualquiera de aluminio, magnesio y calcio. Se selecciona preferiblemente de, por ejemplo, aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrógeno fosfato de calcio, hidrotalcita, silicato de aluminio sintético, fosfato de calcio, carbonato de calcio, talco, silicato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio-magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco, carbonato de magnesio y silicato de calcio; cualquiera de ellos se puede utilizar solo o en una mezcla de dos o más de los mismos. Se selecciona más preferiblemente de aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrógeno fosfato de calcio, hidrotalcita, carbonato de calcio, silicato de calcio, talco y gel de hidróxido de aluminio seco. Se selecciona más preferiblemente todavía de aluminometasilicato de magnesio, hidrotalcita, hidrógeno fosfato de calcio y carbonato de calcio.

En la composición de la presente invención, el agente disgregante (componente (c)) en la composición de la presente invención se utiliza de 5 a 40 partes en peso, preferiblemente de 10 a 36 partes en peso, más preferiblemente de 16 a 35 partes en peso y, todavía más preferiblemente, de 18 a 34 partes en peso en base al peso total de la composición. El diámetro de partícula promedio del agente disgregante es de 0,1 a 100 µm, preferiblemente de 1 a 60 µm y, más preferiblemente, de 1 a 40 µm.

El agente disgregante se selecciona preferiblemente de crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y celulosa cristalina y, aunque cualquiera de ellos puede utilizarse solo, se prefiere utilizar una mezcla de dos o más de los mismos. El agente disgregante se selecciona preferiblemente de crospovidona y celulosa cristalina y, aunque cualquiera de ellos puede utilizarse solo, se prefiere utilizar una mezcla de ambos.

Cuando la crospovidona y la celulosa cristalina se utilizan como el agente disgregante, la crospovidona se contiene, en base al peso total de la composición, preferiblemente de 5 a 15 partes en peso, más preferiblemente de 5 a 14 partes en peso y, todavía más preferiblemente, de 6 a 13 partes en peso, mientras que la celulosa cristalina se contiene, en base al peso total de la composición, preferiblemente de 8 a 22 partes en peso, más preferiblemente de 10 a 22 partes en peso y, todavía más preferiblemente, de 12 a 21 partes en peso.

La composición de la presente invención tiene una estructura tal que el agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente en partículas complejas que comprenden manitol y xilitol. Como resultado de preparar la composición en dicha estructura, la composición puede tener una propiedad disgregante mejorada y también una excelente propiedad de moldeo.

Las partículas complejas que comprenden manitol y xilitol en la composición anterior incluyen aquellas que forman una dispersión sólida. El hecho de que las partículas complejas formen una dispersión sólida se puede confirmar por el fenómeno de que un pico endotérmico de los sacáridos medido mediante un colorímetro de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura. Las partículas complejas están en tal estado que la molécula de xilitol se

sustituye por la molécula de manitol en una estructura cristalina de manitol o que la molécula de xilitol entra en los poros de la estructura cristalina de manitol produciendo una tensión en la estructura cristalina del manitol con lo que se produce un estado de mayor energía que los cristales normales de manitol solos. Dicho cristal se ha conocido como una dispersión sólida y, ya que es más difícil de existir como sólido que como sustancia pura, se produce un fenómeno de depresión del punto de congelación.

Como resultado de preparar manitol en dicho estado de alta energía, la composición de la presente invención tiene ahora una alta propiedad de moldeo, una propiedad de disgregación alta y una dureza del comprimido adecuada como una composición para comprimidos de rápida disgregación en la cavidad oral incluso con manitol que es generalmente pobre en términos de una propiedad de moldeo, una propiedad de disgregación rápida y una dureza de comprimido para utilizarse como una composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral.

Por consiguiente, se prefiere que el desplazamiento del pico endotérmico de los sacáridos al lado de baja temperatura en la composición de la presente invención sea de 0,5 a 19°C, más preferiblemente de 1 a 9°C o, todavía más preferiblemente, de 1 a 8°C; la composición como tal tiene una buena disgregación en la cavidad oral y una propiedad de moldeo tras la formación de los comprimidos. Para la composición de la presente invención, el desplazamiento del pico endotérmico de los sacáridos a un lado de baja temperatura es de 0,5 a 19°C cuando la relación en peso del manitol a xilitol es de (98 a 67):(2 a 33), de 1 a 9°C cuando la relación en peso del manitol a xilitol es de (97 a 87):(3 a 13) y de 1 a 8°C cuando la relación en peso de manitol a xilitol es de (96 a 89):(4 a 11).

La composición de la presente invención se puede obtener como partículas donde el agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente y ese es un estado en el que el agente disgregante y el excipiente inorgánico no se agregan sino que se dispersan entre sí, y dicho estado es una estructura óptima para introducir una pequeña cantidad de humedad en la cavidad oral en el comprimido de una manera más abundante y más rápida. El estado donde el agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan se puede observar bajo un microscopio electrónico de barrido. Como resultado de dicha medición mediante el microscopio electrónico de barrido, cada uno del agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan en un diámetro de partícula promedio de 0,5 a 50 µm, preferiblemente de 1 a 40 µm y, más preferiblemente, de 2 a 30 µm. Se cree que los poros introducidos en agua del excipiente inorgánico específico introducen pequeñas cantidades de agua en el comprimido y el agua actúa efectivamente sobre el agente disgregante que está también disperso, obteniéndose por tanto una disgregación rápida favorable en la cavidad oral.

La composición de la presente invención se caracteriza porque una propiedad de compresión en una máquina de comprimidos giratoria común es buena a pesar de una alta tasa de compuestos de sacáridos. El hecho de que la propiedad de compresión sea buena se muestra por medio de una relación de recubrimiento que se mide mediante un comprobador de comprimidos. La relación de recubrimiento de la presente composición es de 0,85 a 1,00 o, preferiblemente, de 0,90 a 1,00. La relación de recubrimiento puede medirse mediante la formación de comprimidos de 400 a 500 mg de la composición utilizando un comprobador de comprimidos (SK-02 fabricado por Sankyo Pio-Tech Co., Ltd.) bajo las condiciones de 500 a 1.000 kg/cm de presión de compresión utilizando un perforador de 11,3 mm.

Con respecto a los problemas comunes durante la formación de comprimidos en una composición que contiene sacáridos, se sabe también que es posible que surjan problemas no solo de recubrimiento sino también de adherencia, fricción (unión), etc. Sin embargo, incluso cuando la presente composición se somete a una compresión a alta velocidad (de 50 a 60 rpm) utilizando una máquina de comprimidos rotatoria, no se generan problemas en la formación de comprimidos tales como recubrimiento, adherencia y fricción.

Además de los sacáridos, el excipiente inorgánico y el agente disgregante, la composición de la presente invención se puede combinar con un ingrediente farmacológicamente activo y/o un componente que no deteriora la propiedad de disgregación.

El ingrediente farmacológicamente activo puede combinarse en una cantidad de 0,01 a 100 parte(s) en peso, preferiblemente de 0,01 a 67 parte(s) en peso o, más preferiblemente, de 0,01 a 60 parte(s) en peso basado en 100 partes en peso de la cantidad total de los sacáridos, el agente disgregante y el excipiente inorgánico.

La composición de la presente invención puede producirse por combinación del ingrediente farmacológicamente activo con los sacáridos, el excipiente inorgánico y el agente disgregante.

El componente que no deteriora la propiedad disgregante puede combinarse con una cantidad de 0,01 a 1.000 parte(s) en peso, o, preferiblemente, en 0,1 a 500 parte(s) en peso basado en 100 partes en peso de la cantidad total de sacáridos, el agente disgregante y el excipiente inorgánico. La composición de la presente invención puede producirse por combinación del componente que no deteriora la propiedad disgregante con los sacáridos, el excipiente inorgánico y el agente disgregante.

La composición de la presente invención se puede preparar por uno cualquiera de los métodos de fabricación siempre que se pueda lograr la propiedad física deseada mediante la relación de componentes de la composición de la presente invención aunque, preferiblemente, se prepara mediante un método de secado por pulverización.

- 5 Las partículas que tienen una estructura característica de la presente invención donde el agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente en una partícula compleja formada por manitol y xilitol pueden ser fácilmente preparadas por medio del método de secado por pulverización.

- 10 La composición de la presente invención puede producirse mediante secado por pulverización de una solución acuosa o una dispersión acuosa que contiene los componentes (a) a (c) de acuerdo con un método común. Más específicamente, puede producirse de tal manera que el manitol y xilitol se disuelven o dispersan anteriormente en un medio acuoso, el agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente en el mismo y la dispersión resultante se seca por pulverización. La lectura de la expresión "manitol y xilitol se disuelven o dispersan anteriormente en un medio acuoso" significa lo siguiente. Por lo tanto, es suficiente que al menos una parte del manitol y al menos una parte del xilitol estén disueltos en el medio acuoso y que las partes restantes del manitol y xilitol se pueden disolver o dispersar. Para el fin de que el manitol y el xilitol formen una dispersión sólida, se prefiere que una parte del manitol y todo el xilitol estén disueltos en el mismo.

- 20 Con respecto al medio acuoso anteriormente mencionado, se puede utilizar cualquier medio en la medida en que no tenga efectos en la propiedad física de la composición y que sea farmacéuticamente aceptable, ejemplos de los cuales son el agua, etanol y metanol.

- 25 A la dispersión, se puede añadir opcionalmente un ingrediente farmacológicamente activo y se puede añadir opcionalmente un componente que no deteriora la propiedad disgregante. La dispersión acuosa se puede preparar por un método conocido, aunque se pueden ejemplificar métodos comunes tales como método de agitación, método de molino coloidal, método de homogeneización a alta presión y método de irradiación de ondas ultrasónicas, se prefiere un método en el que las partículas están altamente dispersas en una dispersión acuosa. Se prefiere particularmente que el xilitol se disuelva completamente, todo o una parte del manitol se disuelva y las sustancias insolubles en agua, por ejemplo, crospovidona, celulosa cristalina y el excipiente inorgánico se disgreguen en una solución después de lo cual se prepara la dispersión que tiene una alta propiedad de dispersión. Con respecto a una concentración sólida de la dispersión, puede estar dentro de un intervalo en el que se puede llevar a cabo el secado por pulverización; y es normalmente del 10 al 50% en peso o, preferiblemente, del 25 al 45% en peso.

- 35 No existe una limitación particular para la condición de secado por pulverización. Sin embargo, con respecto a un secador por pulverización, se prefiere utilizar un secador por pulverización de tipo disco o tipo boquilla. Con respecto a la temperatura para el secado por pulverización, se prefiere que la temperatura de entrada sea aproximadamente de 120 a 220°C y la temperatura de salida sea aproximadamente de 80 a 130°C. Con respecto a la concentración sólida de la dispersión acuosa tras el secado por pulverización, puede estar dentro de un intervalo en el que el secado por pulverización se puede llevar a cabo y es normalmente del 10 al 50% en peso y, preferiblemente, es del 25 al 45% en peso.

- 45 El diámetro promedio de partícula de la composición de la presente invención preparada como tal puede ajustarse apropiadamente dependiendo de la concentración de la solución acuosa o dispersión acuosa, el método de secado por pulverización, condiciones de secado, etc. y, cuando es de 1 a 500 µm, preferiblemente de 5 a 300 µm, más preferiblemente de 10 a 200 µm o, todavía más preferiblemente, de 30 a 200 µm, se puede evitar una sensación áspera en la cavidad oral por lo que se prefiere ésta.

- 50 Un volumen específico estático de la composición anterior es preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 4,0 g/ml, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 3,5 g/ml y, todavía más preferiblemente, de aproximadamente 1,5 a 2,5 g/ml. Debido a dicho volumen específico estático, es fácil llenar la composición en un molde durante la formación de comprimidos y, por lo tanto, una etapa para la fabricación de los comprimidos transcurre suavemente y, además, los comprimidos se pueden comprimir uniformemente mostrando una excelente propiedad de formación de comprimidos. El volumen específico estático se puede medir mediante un método estándar.

- 55 El ángulo de reposo de la composición es de 20 a 45° y, preferiblemente de 27 a 40°. Debido a que la composición tiene dicho ángulo de reposo, muestra una excelente fluidez y muestra una excelente propiedad de formación de comprimidos en el proceso de fabricación. El ángulo de reposo se puede medir de acuerdo con un método estándar utilizando un probador de polvo (fabricado por Hosokawamicro Corp.).

- 60 Los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de acuerdo con la presente invención son unos obtenidos por combinación de 0,01 a 100 parte(s) en peso, preferiblemente de 0,01 a 67 parte(s) en peso o, más preferiblemente, de 0,1 a 60 parte(s) en peso de un ingrediente farmacológicamente activo y de 0,01 a 1.000 parte(s) en peso o, preferiblemente de 0,1 a 100 parte(s) en peso de un componente que no deteriora una propiedad de disgregación, basado en 100 partes en peso de la composición preparada como se mencionó anteriormente. Con respecto al ingrediente farmacológicamente activo, se puede utilizar uno que está recubierto por un método conocido

cuando tiene un sabor amargo; también se puede someter a liberación controlada mediante un método conocido para efectuar la liberación de este en los tractos digestivos.

Con respecto al ingrediente farmacológicamente activo utilizado en la presente invención, se puede utilizar cualquiera de las formas tales como sólido, cristal, aceite y solución. No existe una limitación particular para el uso de uno o más ingrediente(s) seleccionado de los siguientes se utiliza(n); por ejemplo, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central como agente para el nervio periférico, agente antipirético/analgésico/anti-inflamatorio, agente hipnótico/analgésico, agente para el nervio psicológico, agente psicotrópico, agente antianxiedad, antidepresivo, agente hipnótico/analgésico, agente antiepiléptico, agente simpaticomimético y antiespasmódico; fármacos para el nervio periférico tales como relajante del músculo esquelético y agente autonómico; fármacos para órganos circulatorios tales como broncodilatador, cardiotónico, agente para la arritmia, diurético, estimulante respiratorio y vasodilatador; fármacos para los órganos respiratorios tales como broncodilatador y antitusivo; productos farmacéuticos para el tracto digestivo tales como digestivo, anti flatulento, agente antiulceroso y antiácido; fármacos metabólicos tales como estimulantes metabólicos cerebrales, preparación de hormonas, agente antihistamínico y preparación de vitaminas; agente antiulceroso; antibiótico; quimioterapéutico; extracto de medicinas orientales tradicionales; medicina nutricional y tónica; medicina para alergia; y microbios.

Como el ingrediente farmacológicamente activo, también se pueden mencionar ingredientes activos de medicamentos para el resfriado e ingredientes activos para la rinitis. Ejemplos de ingredientes activos de medicamentos para el resfriado incluyen agente antipirético/analgésico/antiinflamatorio, broncodilatador, agente antihistamínico, agente antitusivo, expectorante, antitusivo/expectorante, preparación de vitamina y extracto de medicinas chinas tradicionales. Ejemplo de ingrediente activo para la rinitis incluye estimulante simpático, agente parasimpatolítico, agente antialérgico y agente antiinflamatorio.

Ejemplos de agente antipirético/analgésico/anti-inflamatorio incluyen derivados de anilina tales como acetaminofén, fenacetina y clorhidrato de lefetamina; derivados de ácido salicílico tales como etenzamida, sasapirina, salicilato de metilo, salicilato de fenilo, salicilato de sodio, salicilato de colina, aspirina y aspirina de aluminio; derivados de pirazolona tales como isopropilantipirina, sulpirina, fenilbutazona, cetofenilbutazona, antipirina y aminopiridina; derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, naproxeno, fenoprofeno de calcio y ácido tiaprofénico; derivados de ácido fenilacético tales como fenbufeno, diclorofenaco de sodio y amfenaco de sodio; derivados del ácido indolacético tales como indometacina, indometacina farnesil, maleato de proglumetacina y tolmetina de sodio; derivados del ácido antranilacético tales como el ácido mefenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico; derivados de oxicam tales como piroxicam, ampiroxicam y tenoxicam; clorhidrato de benzidamina; epirizol (mepirizol), clorhidrato de tinoridina; clorhidrato de tiaramida; preparación de enzima anti-inflamatorio; Serapeptidasa (nombre comercial); y cloruro de lisozima. Estos agentes antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios se pueden utilizar solos o dos o más de los mismos se pueden utilizar conjuntamente.

Ejemplos de broncodilatadores incluyen clorhidrato de efedrina, clorhidrato de dl-metilefedrina, sacarinato del clorhidrato de dl-metilefedrina, clorhidrato de isoprenalina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de metoxifenamina, sulfato de orciprenalina, clorhidrato de clorprenalina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, sulfato de hexoprenalina, fumarato de formoterol, bromhidrato de fenoterol, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, derivados de xantina tales como aminofilina, teofilina, diprofilina y proxifilina y agentes anticolinérgicos tales como bromuro de flutropio y bromuro de oxitropio.

Ejemplos de agentes antihistamínicos son agentes antihistamínicos de tipo etanolamina tal como difenhidramina, agentes histamínicos de tipo propilamina tal como maleato de dl-clorfeniramina y maleato de d-clorfeniramina, agentes histamínicos de tipo fenotiazina tal como tartrato de alimemazina, clorhidrato de isotependilo, clorhidrato de prometazina y mequitazina, difenilpiralina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de iproheptina, clorhidrato de homoclorciclizina, clorhidrato de ciproheptadina, maleato de dimetindeno y clorhidrato de triprolidina.

Ejemplos de agentes antitusivos incluyen codeínas tales como fosfato de codeína y fosfato de dihidrocodeína, bromhidrato de dextrometorfano, cloperastina, noscapina dimormano, oxeladina, citrato de pentoxiverina, clorhidrato de eprazinona, clorhidrato de clobutinol, citrato de isoaminilo, clorhidrato de fominoben, clorhidrato de clofedanol, fosfato de benproperina, hidrocotarnina y dibunato de sodio.

Ejemplos de expectorantes incluyen guiacolsulfonato de potasio, derivados de cisteína tales como carbocisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, clorhidrato de L-metilcisteína y acetilcisteína, bromhexina y clorhidrato de ambroxol. Ejemplos de antitusivo/expectorante incluyen guaifenesina, tipecidina, oximetebanol, clorhidrato de aloclamida, fenato de carbetapentano, clorhidrato de trimetoquinol y clorhidrato de metoxifenamina.

Incidentalmente, los ingredientes farmacológicamente activos que se han ejemplificado aquí anteriormente como antitusivos, expectorantes y antitusivos/expectorantes muestran a veces acción antitusiva y/o acción expectorante de una manera complejada.

- 5 Ejemplos de agentes psicotrópicos incluyen clorpromazina y reserpina. Ejemplos de agentes anti-ansiedad incluyen alprazolam, clordiazepóxido y diazepam. Ejemplos de antidepresivos incluyen clorhidrato de maprotilina, Imipramina, y anfetamina. Ejemplos de agentes hipnóticos/sedantes incluyen estazolam, nitrazepam, diazepam, perlapina y fenobarbital de sodio. Ejemplos de agentes antiespasmódicos incluyen bromhidrato de escopolamina, clorhidrato de papaverina y clorhidrato de difenhidramina. Ejemplos de agentes que actúan sobre el nervio central incluyen citicolina, etc. Ejemplos de agentes antiepilépticos incluyen fenitoína y carbamazepina. Ejemplos de los agentes simpaticomiméticos incluyen clorhidrato de isoproterenol, etc.
- 10 Los fármacos gastrointestinales incluyen, por ejemplo, digestivos tales como diastasas, pepsina azucarada, extracto de escopolia, celulosa AP3, lipasa AP y aceite de corteza de canela y anti-flatulentos tales como cloruro de berberina, Lactobacillus y Bifidobacterium. Ejemplos de antiácidos incluyen carbonato de magnesio, hidrógeno carbonato de sodio, aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrotalcita sintética, carbonato de calcio precipitado y óxido de magnesio. Ejemplos de agentes antiulcerosos incluyen famotidina, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, cimetidina y clorhidrato de ranitidina.
- 15 Ejemplos de agentes cardiotónicos incluyen cafeína y digoxina. Ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propranolol y pindolol. Ejemplos de agentes diuréticos incluyen isosorbida, furosemida e hidroclorotiazida. Ejemplos de agentes hipotensivos incluyen clorhidrato de delapril, captopril, clorhidrato de hidralazina, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de manidipina, candesartán cilexetil, metildopa y perindopril erbumina. Ejemplos de agiotónicos incluyen clorhidrato de fenilefrina, etc. Ejemplos de vasodilatadores coronarios incluyen clorhidrato de carbocromeno, molsidomina y clorhidrato de verapamil. Ejemplos de dilatadores de los vasos sanguíneos periféricos incluyen cinarizina, etc.
- 20 Ejemplos de los agentes para la hiperlipemia incluyen cerivastatina de sodio, simvastatina, pravastatina de sodio e hidrato de atorvastatina de calcio.
- 25 Ejemplos de antibióticos incluyen antibióticos cefem tales como cefalexina, cefaclor, amoxicilina, clorhidrato de pivmecilinam, clorhidrato de cefotiam hexetilo, cefadroxil, cefixime, cefditoren pivoxil, cefteteram pivoxil y cefpodoxima proxetil; antibióticos sintéticos tales como ampicilina, ciclacilina, ácido nalidixico y enoxacina; antibióticos monobactámicos tales como carumonam de sodio; antibióticos penem; y antibióticos carbapenem.
- 30 Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen sufametizol, etc.
- 35 Ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen tolbutamida, voglibosa, clorhidrato de pioglitazona, glibenclamida y troglitazona.
- Ejemplos de agentes antiespasmódicos incluyen clorhidrato de meclizina y dimenhidrinato.
- 40 Ejemplos de agentes antirreumáticos incluyen metotrexato y bucilamina.
- Ejemplos de preparación de hormona incluyen liotironina de sodio, fosfato sódico de dexametasona, prednisolona, oxendolona y acetato de leuporelina.
- 45 Ejemplos de narcóticos alcaloideos incluyen opio, clorhidrato de morfina, torón, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato del alcaloide de opio y clorhidrato de cocaína.
- Ejemplos de fármacos sulfa incluyen sulfisomidina y sulfametizol.
- 50 Ejemplos de fármacos para el tratamiento de la gota incluyen alopurinol y colchicina.
- Ejemplos de anticoagulantes incluyen dicumarol, etc.
- 55 Ejemplos de agentes para tumores malignos incluyen 5-fluorouracilo, uracilo, mitomicina, clorhidrato de manidipina, voglibose, candesartán cilexetil y clorhidrato de pioglitazona.
- 60 Ejemplos de preparación de vitamina incluyen carotenoides tales como astaxantina, vitamina A, β -caroteno, luteína y zeaxantina; vitamina B1 o derivados de la misma o sales de la misma tal como fursultiamina, clorhidrato de fursultiamina, prosultiamina, octotiamina, disulfuro de tiamina, bisbentiamina, bisbutitiamina, bisibutiamina, benfotiamina y clorhidrato de cetotiamina; vitamina B2 o derivados de la misma o sales de la misma tales como riboflavina, fosfato sódico de riboflavina, dinucleótido sódico de flavina adenina y butirato de riboflavina; derivados de vitamina C tales como ácido ascórbico, glucósido del ácido ascórbico, L-ascorbil palmitato y fosfato del ácido L-ascórbico; vitamina E tales como tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, nicotinato de tocoferol y tocotrienol, etc.

Dependiendo del tipo de ingrediente farmacológicamente activo utilizado, existe la posibilidad de que el intervalo de cantidad del componente comprendido en la composición de la presente invención capaz de proporcionar una propiedad de disgregación rápida favorable en la cavidad oral varíe y dicha variación está también dentro del alcance de la presente invención.

Los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante moldeo por compresión de una mezcla en la que la composición anteriormente mencionada se combina con el ingrediente farmacológicamente activo y el componente que no deteriora la propiedad de disgregación. Se prefiere que el moldeo por compresión se lleve a cabo mediante un método de formación de comprimidos directo.

El componente que no deteriora la propiedad de disgregación y que se puede añadir a la composición de la presente invención y/o a los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la presente invención incluye excipiente (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, aceite hidrogenado y talco), tensioactivo (por ejemplo, aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, polioxietilén polioxipropilenglicol, éster de ácido graso del sorbitán, polisorbato, éster de glicerol de ácido graso y lauril sulfato de sodio), aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, ácido alginico, gelatina, almidón pregelatinizado parcial, povidona, goma arábica, pululano y dextrina), lubricante (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol y estearil fumarato de sodio), acidificante (por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido ascórbico), agente espumante (por ejemplo, hidrógeno carbonato de sodio y carbonato de sodio), edulcorante (por ejemplo, sacarina de sodio, glicirricina dipotásica, aspartamo, stevia y taumatina), sabor (por ejemplo, aceite de limón, aceite de naranja y mentol), agente colorante (por ejemplo, colorante alimentario Rojo No. 2, colorante alimentario azul No. 2, colorante alimentario amarillo No.5, colorante en laca para alimentos y sesquióxido de hierro), estabilizante (por ejemplo, edetato de sodio, tocoferol y ciclodextrina), corrector y agente aromatizante. Estos componentes se pueden añadir de tal manera que no deterioren la propiedad de disgregación rápida de los comprimidos de la presente invención.

Los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de acuerdo con la presente invención tienen una dureza de preferiblemente 2 a 20 Kg, más preferiblemente de 2 a 15 Kg y, todavía más preferiblemente, de 3 a 12 Kg. La presión de formación de comprimidos varía de acuerdo con el tamaño del comprimido y, cuando los comprimidos que pesan 200 mg se preparan por compresión utilizando, por ejemplo, una perforadora de 8 mm de diámetro, la dureza es de 2 a 15 Kg en el caso de que la presión de formación de comprimidos sea de 100 a 1.200 Kgf y es de 3 a 7 Kg en el caso de que la presión de formación de comprimidos sea de 200 a 800 Kgf.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos aunque no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

La evaluación de cada comprimido preparado en los Ejemplos se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes métodos.

Tiempo de disgregación en la cavidad oral

Se midió el tiempo desde que se colocaron los comprimidos (seis comprimidos) en la cavidad oral de 3 a 8 miembros del ensayo hasta que se disgregaron por completo y se adoptó su valor medio como el tiempo de disgregación en la cavidad oral.

Dureza de los comprimidos

La medición se realizó utilizando un medidor de dureza Monsanto (fabricado por Kayagaki Irika Kogyo).

Problemas en la formación de comprimidos

Se observó si había materias adheridas a los perforadores superiores e inferiores de la máquina de comprimidos (adherencia, recubrimiento y fricción del molde) para evaluar los problemas de formación de comprimidos.

Ejemplo 1

El xilitol (50 g) se disolvió completamente en 1.500 mL de agua, 650 g de manitol se añadieron después y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de 200 a 300 rpm durante 60 minutos utilizando un dispositivo de dispersión húmeda (Mycoloider type M; fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para dar una dispersión en la que el manitol estaba homogéneamente disperso. A la dispersión se añadieron 80 g de crospovidona, 150 g de celulosa cristalina y 70 g de aluminometasilicato de magnesio (Neusilin UFL2; fabricado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.) y, después de que la mezcla se dispersó homogéneamente se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización (tipo L-8; fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.) para dar una composición (Ejemplo 1-4).

La composición resultante (500 partes en peso) se mezcló con 2,5 partes en peso de estearato de magnesio y se moldeó por compresión utilizando una máquina de comprimidos rotatoria (HT-AP18SS-II; fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.) para preparar comprimidos que pesa cada uno 200 mg y que tiene un diámetro de 8 mm.

Por el mismo método que anteriormente, se obtuvieron comprimidos utilizando el mismo método que se mencionó anteriormente excepto que la relación de manitol a xilitol se modificó como se muestra en la Tabla 1.

- 5 Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes ($n = 6$). El resultado se muestra en la Tabla 1. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la relación de xilitol en los sacáridos (manitol y xilitol) se muestra en la Figura 1.

Tabla 1

		Ejemplos								
		1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9
Formulación (g)	Manitol	686,0	679,0	672,0	650,0	630,0	623,0	616,0	609,0	602,0
	Xilitol	14,0	21,0	28,0	50,0	70,0	77,0	84,0	91,0	98,0
	Xilitol en sacáridos	2%	3%	4%	7%	10%	11%	12%	13%	14%
	Celulosa cristalina	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)	Aluminometas ilicato de Mg	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
	Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
		25,8	23,7	14,4	13,2	13,9	23,6	23,6	23,3	25,7

5 A partir de los resultados de la Tabla 1, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona y aluminometasilicato de magnesio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante preparado a partir de la composición es bueno cuando la relación de xilitol en los sacáridos es de 3 a 13% en peso, es mejor cuando la relación de xilitol en los sacáridos es de 3 a 11% en peso y es particularmente bueno cuando la relación de xilitol en los sacáridos es de 4 a 10% en peso.

Ejemplo 2

10 Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 2 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 2. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de aluminometasilicato de magnesio en la composición se muestra en la Figura 2.

Tabla 2

		Ejemplos								
		2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9
Formulación (g)	Manitol	705,5	696,4	687,1	677,9	668,6	650,0	640,7	631,5	622,0
	Xilitol	54,5	53,6	52,9	52,1	51,4	50,0	49,3	48,5	48,0
	Celulosa cristalina	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Aluminometa silicato de Mg	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0	70,0	80,0	90,0	100,0
Total		1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		24,4	22,7	21,0	14,3	13,9	12,6	14,8	27,3	29,7

5 A partir de los resultados de la Tabla 2, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona y aluminometasilicato de magnesio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del

comprimido resultante es bueno cuando la relación del aluminometasilicato de magnesio en la composición es de 1 a 9 partes en peso, que es mejor cuando la relación de aluminometasilicato en la composición es de 3 a 9 partes en peso y que es particularmente buena cuando la relación de aluminometasilicato en la composición es de 4 a 8 partes en peso.

- 5 Ejemplo 3
- Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 3 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 3. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de crospovidona en la composición se muestra en la Figura 3.
- 10

Tabla 3

		Ejemplos							
		3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8
Formulación (g)	Manitol	687,0	677,9	668,6	650,0	612,9	603,6	594,3	585,0
	Xilitol	53,0	52,1	51,4	50,0	47,1	46,4	45,7	45,0
	Celulosa cristalina	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
	Crospovidona	40,0	50,0	60,0	80,0	120,0	130,0	140,0	150,0
	Aluminometa silicato de Mg	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
Total		1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		35,1	23,7	13,7	12,9	12,4	24,3	27,5	28,3

5 A partir de los resultados de la Tabla 3, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona y aluminometasilicato de magnesio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante es bueno cuando la relación de crospovidona en la composición es de 5 a 13 partes en peso y que es particularmente bueno cuando la relación de crospovidona en la composición es de 6 a 12 partes en peso.

Ejemplo 4

- 5 Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 4 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los compuestos resultantes ($n = 6$). El resultado se muestra en la Tabla 4. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de celulosa cristalina en la composición se muestra en la Figura 4.

Tabla 4

	Ejemplos								
	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7	4-8	4-9
Formulación (g)	Manitol	715,0	696,5	687,1	677,9	650,0	603,6	594,3	575,5
	Xilitol	55,0	53,5	52,9	52,1	50,0	46,4	45,7	44,5
	Celulosa cristalina	80,0	100,0	110,0	120,0	150,0	200,0	220,0	230,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Aluminometa silicato de Mg	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)	27,2	24,1	22,2	10,9	12,7	13,3	23,5	24,7	27,1

A partir de los resultados de la Tabla 4, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona y aluminometasilicato de magnesio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante es bueno cuando la relación de celulosa cristalina en la composición es de 10 a 22 partes en peso, que es mejor cuando la relación de celulosa cristalina en la composición es de 11 a 21 partes en peso y que es particularmente bueno cuando la relación de celulosa cristalina en la composición es de 12 a 20 partes en peso.

Ejemplo 5

Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 5 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 5. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de xilitol en los sacáridos (manitol y xilitol) se muestra en la Figura 5.

Tabla 5

		Ejemplos					
		5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6
Formulación (g)	Manitol	686,0	679,0	672,0	630,0	623,0	616,0
	Xilitol	14,0	21,0	28,0	70,0	77,0	84,0
	Xilitol en sacáridos	2%	3%	4%	10%	11%	12%
	Celulosa cristalina	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Hidrógeno fosfato de Ca	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
	Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		24,0	21,6	13,1	14,0	12,4	24,1

A partir de los resultados de la Tabla 5, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona e hidrógeno fosfato de calcio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante es bueno cuando la relación de xilitol en los sacáridos es del 2 al 12% en peso, que es mejor cuando la relación de xilitol en los sacáridos es del 3 al 12% en peso y que es particularmente bueno cuando la relación de xilitol en los sacáridos es del 4 al 11% en peso.

Ejemplo 6

Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 6 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 6. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de hidrógeno fosfato de calcio de la composición se muestra en la Figura 6.

Tabla 6

		Ejemplos				
		6-1	6-2	6-3	6-4	6-5
Formulación (g)	Manitol	668,5	659,5	622,0	613,0	604,0
	Xilitol	51,5	50,5	48,0	47,0	46,0

	Celulosa cristalina	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Hidrógeno fosfato de Ca	20,0	30,0	70,0	80,0	90,0
	Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		24,6	12,8	12,3	11,7	23,2

A partir de los resultados de la Tabla 6, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona e hidrógeno fosfato de calcio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante es bueno cuando la relación de hidrógeno fosfato de calcio en la composición es de 2 a 9 partes en peso y que es particularmente bueno cuando la relación de hidrógeno fosfato de calcio en la composición es de 3 a 8 partes en peso.

Ejemplo 7

Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 7 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 7. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de crospovidona de la composición se muestra en la Figura 7.

Tabla 7

		Ejemplos						
		7-1	7-2	7-3	7-4	7-5	7-6	7-7
Formulación (g)	Manitol Xilitol	678,0 52,0	669,0 51,0	659,5 50,5	650,0 50,0	604,0 46,0	594,5 45,5	585,0 45,0
	Celulosa cristalina	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0
	Crospovidona	50,0	60,0	70,0	80,0	130,0	140,0	150,0
	Hidrógeno fosfato de Ca	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
	Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		28,5	24,7	12,6	11,9	13,5	22,0	23,1

- 5 A partir de los resultados de la Tabla 7, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona e hidrógeno fosfato de calcio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante es bueno cuando la relación de crospovidona en la composición es de 6 a 15 partes en peso,

que es mejor cuando la relación de crospovidona en la composición es de 6 a 14 partes en peso y que es particularmente buena cuando la relación de crospovidona en la composición es de 7 a 13 partes en peso.

Ejemplo 8

- 5 Las composiciones y comprimidos se prepararon utilizando las formulaciones mostradas en la Tabla 8 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 8. El gráfico donde el tiempo de disgregación en la cavidad oral se representó frente a la cantidad de crospovidona de la composición se muestra en la Figura 8.

10

Tabla 8

		Ejemplos						
		8-1	8-2	8-3	8-4	8-5	8-6	8-7
Formulación (g)	Manitol Xilitol	715,0 55,0	705,5 54,5	687,0 53,0	678,0 52,0	631,5 48,5	622,0 48,0	613,0 47,0
	Celulosa cristalina	110,0	120,0	140,0	150,0	200,0	210,0	220,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Hidrógeno fosfato de Ca	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
	Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		31,7	28,7	27,4	12,7	11,8	13,7	24,0

5 A partir de los resultados de la Tabla 8, se puede observar que, en una composición que contiene manitol, xilitol, celulosa cristalina, crospovidona e hidrógeno fosfato de calcio, el tiempo de disgregación en la cavidad oral del

comprimido resultante es bueno cuando la relación de celulosa cristalina en la composición es de 14 a 22 partes en peso y que es mejor cuando la relación de celulosa cristalina en la composición es de 15 a 21 partes en peso.

Ejemplo 9

- 5 Las composiciones y comprimidos se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1 de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 9 utilizando hidrotalcita y carbonato de calcio precipitado como excipientes inorgánicos. Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral de los comprimidos resultantes (n = 6). El resultado se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

10

		Ejemplos	
		9-1	9-2
Formulación (g)	Manitol	650,0	650,0
	Xilitol	50,0	50,0
	Celulosa cristalina	150,0	150,0
	Crospovidona	80,0	80,0
	Hidrotalcita	70,0	
	Carbonato de calcio		70,0
	Total	1.000,0	1.000,0
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		15,3	13,4

Ejemplo 10

- 15 Las composiciones preparadas en el Ejemplo 1 mostradas como 1-3, 1-4, 1-5 y 1-9 en la Tabla 1 y una composición preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 utilizando la formulación mostrada en la Tabla 10 se utilizaron para la medición del pico endotérmico de los sacáridos utilizando un calorímetro de barrido diferencial (TAS-200; fabricado por Rigaku Denki). El resultado se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10

		Ejemplos				
		1-3	1-4	1-5	1-9	10
Formulación (g)	Manitol	672,0	650,0	630,0	602,0	400,0
	Xilitol	28,0	50,0	70,0	98,0	300,0
	Xilitol en sacáridos	4%	7%	10%	14%	43%
	Celulosa cristalina	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
	Crospovidona	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Aluminometasilicato de Mg	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
	Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Pico endotérmico de sacáridos (°C)		166,4	164,2	161,7	158,4	142,1

Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)	14,4	13,2	13,9	25,7	98,0
---	------	------	------	------	------

Cuando se utilizó manitol (Mannit P; fabricado por Towa Kasei Kogyo) como el material se midió mediante calorimetría diferencial de barrido, un pico endotérmico de manitol fue 168,8°C.

5 A partir de los datos de la Tabla 10, se observa que, cuando el punto de fusión (pico endotérmico) de los sacáridos se desplaza en cierta medida de 0,5 a 19°C o, preferiblemente de 1 a 9°C, a un lado de baja temperatura en comparación con el punto de fusión del manitol, el tiempo de disgregación en la cavidad oral es particularmente bueno.

10 Ejemplo 11

La composición mostrada como 1-4 en la Tabla 1 preparada en el Ejemplo 1 y la composición mostrada como 5-4 en la Tabla 5 preparada en el Ejemplo 5 se sometieron a la medición de la velocidad de recubrimiento tras el moldeo por compresión utilizando un probador de la formación de comprimidos (SK-2; fabricado por Sankyo Pio-Tech Co., Ltd.). El resultado se muestra en la Tabla 11.

15

Tabla 11

		Ejemplos	
		1-4	5-4
Formulación (g)	Manitol	650,0	630,0
	Xilitol	50,0	70,0
	Celulosa cristalina	150,0	180,0
	Crospovidona	80,0	80,0
	Aluminometasilicato de Mg	70,0	
	Hidrógeno fosfato de Ca		40,0
	Total	1.000,0	1.000,0
Relación de recubrimiento		0,939	0,950

Ejemplo 12

20 El xilitol (50 g) se disolvió completamente en 1.500 mL de agua, después se añadieron 650 g de manitol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de 200 a 300 rpm durante 60 minutos utilizando un dispositivo de dispersión húmedo (Mycolloider Type M; fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para dar una dispersión en la que el manitol estaba homogéneamente disperso. A la dispersión se añadieron 80 g de crospovidona, 150 g de celulosa cristalina y 70 g de aluminometasilicato de magnesio y, después la mezcla se dispersó homogéneamente, se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización (tipo L-8; fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.) con una temperatura de entrada de 150°C y una temperatura de salida de 100°C para dar gránulos blancos 1.

25

Los gránulos resultantes 1, ácido L-ascórbico como un ingrediente farmacológicamente activo y estearato de magnesio como un componente que no deteriora la propiedad de disgregación se mezclaron en una cantidad mostrada en la Tabla 12 y se formaron comprimidos utilizando una máquina de comprimidos rotatoria (con un perforador de 8 mm de diámetro en el que las esquinas eran planas) para preparar comprimidos pesando cada uno 200 mg y que tienen una dureza de comprimido de 3,5 kg. El tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante y la existencia de problemas en la fabricación del comprimido se muestran en la Tabla 12.

30

Tabla 12

Formulación (g)	Gránulo 1	447,0	397,0	297,0
	Ácido L-ascórbico	50,0	100,0	200,0

35

	Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0
Presión de formación de comprimido (Kgf)		290	350	600
Dureza de los comprimidos (Kg)		3,5	3,5	3,4
Problemas en la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		12	14	19

Ejemplo 13

Los comprimidos se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 12 excepto que se utilizó acetaminofén en vez de ácido L-ascórbico. El tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante y la existencia de problemas en la formación del comprimido se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

Formulación (g)	Gránulo 1	447,0	397,0	297,0
	Acetaminofén	50,0	100,0	200,0
	Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0
Presión de formación de comprimido (Kgf)		300	340	600
Dureza de los comprimidos (Kg)		3,5	3,6	3,4
Problemas en la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		13	14	18

Ejemplo 14

El xilitol (50 g) se disolvió completamente en 1.500 mL de agua, después se disolvieron 650 g de manitol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de 200 a 300 rpm durante 60 minutos utilizando un dispositivo de dispersión húmedo (Mycolloider type M; fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para dar una dispersión en la que el manitol se dispersó homogéneamente. A la dispersión se añadió 80 g de crospovidona, 180 g de celulosa cristalina y 40 g de hidrógeno fosfato de calcio y, después la mezcla se dispersó homogéneamente, se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización (tipo L-8; fabricado por Okawahara Kakohki, Co., Ltd) donde la temperatura de entrada fue 150°C y la temperatura de salida fue 100°C para dar gránulos blancos 2. La Figura 9 muestra una imagen de los gránulos 2 bajo un microscopio electrónico de barrido (fabricado por Keyence Corp.). Se observa a partir de la Figura 9 que están presentes partículas de aproximadamente 2 µm y partículas de aproximadamente 5 µm, y se dispersan homogéneamente sin agregación sobre la superficie de la composición de la invención.

Los gránulos resultantes 2, ácido L-ascórbico y estearato de magnesio se mezclaron en una cantidad mostrada en la Tabla 14 y se formaron comprimidos utilizando una máquina de comprimidos rotatoria (con un perforador de 8 mm de diámetro donde las esquinas eran planas) para preparar comprimidos que pesa cada uno 200 mg y que tienen una dureza de comprimido de 3,5 Kg. El tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante y la existencia de problemas en la formación de comprimidos se muestran en la tabla 14.

Tabla 14

Formulación (g)	Gránulo 2	447,0	397,0	347,0
	Ácido L-ascórbico	50,0	100,0	150,0

	Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0
Presión de formación de comprimido (Kgf)		250	280	400
Dureza de los comprimidos (Kg)		3,4	3,4	3,4
Problemas en la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		9	10	16

Ejemplo 15

Los comprimidos se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 12 excepto que se utilizó acetaminofén en vez de ácido L-ascórbico. El tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido resultante y la existencia de problemas en la fabricación de comprimidos se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15

Formulación (g)	Gránulo 2	447,0	397,0	347,0
	Acetaminofén	50,0	100,0	150,0
	Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0
Presión de formación de comprimido (Kgf)		270	320	450
Dureza de los comprimidos (Kg)		3,4	3,5	3,4
Problemas en la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)		10	10	14

Ejemplo de referencia 1

Los comprimidos se prepararon de acuerdo con el método descrito en la publicación de Patente Japonesa no examinada No. Hei 10(1998)-120554. Así, hidrotalcita, sorbitol, xilitol, almidón de maíz, aspartamo y metil paraben de acuerdo con una cantidad mostrada en la Tabla 16 se prepararon en una suspensión y se secaron por pulverización, 0,5 partes en peso de estearato de magnesio se añadieron a esa y la mezcla formó los comprimidos utilizando una máquina de comprimidos rotatoria para dar comprimidos que pesa cada uno 200 mg y que tienen un diámetro de 8 mm. Los gránulos preparados mediante secado por pulverización eran muy voluminosos y los pesos de los comprimidos resultantes variaban significativamente y, por lo tanto, se redujo la velocidad de la máquina de comprimidos rotatoria y la presión de formación de comprimidos se estableció en 100 kg/cm² y 200 kg/cm² para obtener los comprimidos. El ensayo de disgregación en la cavidad oral se llevó a cabo para los comprimidos resultantes. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

Tabla 16

Hidrotalcita	85,0
Sorbitol	5,0
Xilitol	5,0
Almidón de maíz	4,8
Aspartamo	0,1

Metilparabén	0,1
Total	100

Tabla 17

	Dureza de comprimidos	
	3,0 kg	7,5 kg
Presión de formación de comprimidos (Kgf)	100	200
Tiempo de disgregación en la cavidad oral (s)	>180	>180

Aplicabilidad industrial

- 5 Aunque los comprimidos que se preparan utilizando la composición para los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de acuerdo con la presente invención tienen mayor dureza que los comprimidos de disgregación rápida convencionales, todavía tienen la ventaja de que el tiempo de disgregación en la cavidad oral puede acortarse significativamente. Por consiguiente, los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de acuerdo con la presente invención que se obtienen mezclando un ingrediente farmacológicamente activo con la
- 10 composición son adecuados para productos farmacéuticos y alimentos que se exige que tengan una propiedad de disgregación rápida en la cavidad oral. La composición y los comprimidos de la presente invención pueden prepararse utilizando líneas de fabricación de comprimidos convencionales y pueden fabricarse mediante un método que tiene una excelente productividad en donde no es necesario una etapa especial.
- 15 La composición para los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de acuerdo con la presente invención permite obtener comprimidos que tienen una disgregación particularmente excelente en la cavidad oral y puede utilizarse apropiadamente para comprimidos que se requiere que muestren una rápida disgregación en la cavidad oral.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en partículas para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que comprende manitol, xilitol, un excipiente inorgánico y un agente disgregante, en donde el manitol y xilitol forman partículas complejas y el excipiente inorgánico y el agente disgregante se dispersan en las partículas complejas, en donde los componentes (a) a (c) se contienen de tal manera que
 - (a) los sacáridos que consisten en una combinación de manitol y xilitol están de 40 a 90 partes en peso, y la relación en peso de manitol a xilitol es (98 a 67) : (2 a 33);
 - (b) el excipiente inorgánico está de 1 a 30 partes en peso; y
 - (c) el agente disgregante está de 5 a 40 partes en peso, siempre que la cantidad total de (a), (b) y (c) sea de 100 partes en peso.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene de 50 a 80 partes en peso de los sacáridos.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene de 62 a 78 partes en peso de los sacáridos.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación en peso de manitol a xilitol es (97 a 87) : (3 a 13).
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación en peso de manitol a xilitol es (96 a 89) : (4 a 11).
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene de 2 a 15 partes en peso del excipiente inorgánico.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene de 2 a 9 partes en peso del excipiente inorgánico.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene de 3 a 8 partes en peso del excipiente inorgánico.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el excipiente inorgánico es un compuesto inorgánico farmacéuticamente aceptable que contiene cualquiera de aluminio, magnesio y calcio.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el excipiente inorgánico se selecciona de aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrógeno fosfato de calcio, talco, gel de hidróxido de aluminio seco, hidrotalcita, carbonato de calcio y silicato de calcio.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el excipiente inorgánico se selecciona de aluminometasilicato de magnesio, carbonato de calcio, hidrotalcita e hidrógeno fosfato de calcio.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que contiene de 10 a 36 partes en peso del agente disgregante.
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que contiene de 16 a 35 partes en peso del agente disgregante.
14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que contiene de 18 a 34 partes en peso del agente disgregante.
15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el agente disgregante se selecciona de crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y celulosa cristalina.
16. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el agente disgregante se selecciona de crospovidona y celulosa cristalina.
17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que contiene de 5 a 15 partes en peso de crospovidona y de 10 a 22 partes en peso de celulosa cristalina como el agente disgregante.
18. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que contiene de 6 a 13 partes en peso de crospovidona y de 12 a 21 partes en peso de celulosa cristalina como el agente disgregante.

19. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde las partículas complejas forman una dispersión sólida y un agente disgregante fino y un excipiente inorgánico fino se dispersan en la dispersión sólida.
- 5 20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el agente disgregante y el excipiente inorgánico tienen un diámetro de partícula promedio de 1 a 40 μm , respectivamente.
- 10 21. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde un pico endotérmico de los sacáridos medido mediante colorimetría de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura en 0,5 a 19°C en comparación con un pico endotérmico medido a partir de manitol solo.
- 15 22. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde un pico endotérmico de los sacáridos medido mediante colorimetría de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura en 1 a 9°C en comparación con un pico endotérmico medido a partir de manitol solo.
- 20 23. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde un pico endotérmico de los sacáridos medido mediante colorimetría de barrido diferencial se desplaza a un lado de baja temperatura en 1 a 8°C en comparación con un pico endotérmico medido a partir de manitol solo.
- 25 24. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la velocidad de recubrimiento medida sobre el moldeo por compresión es de 0,85 a 1,00.
- 25 25. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la velocidad de recubrimiento medida sobre el moldeo por compresión es de 0,90 a 1,00.
- 30 26. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde un diámetro de partícula promedio es de 30 a 200 μm , un ángulo de reposo es de 27 a 40°, y un volumen específico estático es de 1,5 a 2,5 mL/g.
- 35 27. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que se obtiene por secado por pulverización de una solución acuosa o una dispersión acuosa que comprende los componentes (a) a (c).
28. La composición de acuerdo con la reivindicación 27, que se obtiene por secado por pulverización de la dispersión obtenida al disolver o dispersar, anteriormente, manitol y xilitol en un medio acuoso y después dispersar homogéneamente el agente disgregante y el excipiente inorgánico.
29. Un comprimido que se disgrega oralmente rápido que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

Fig. 1

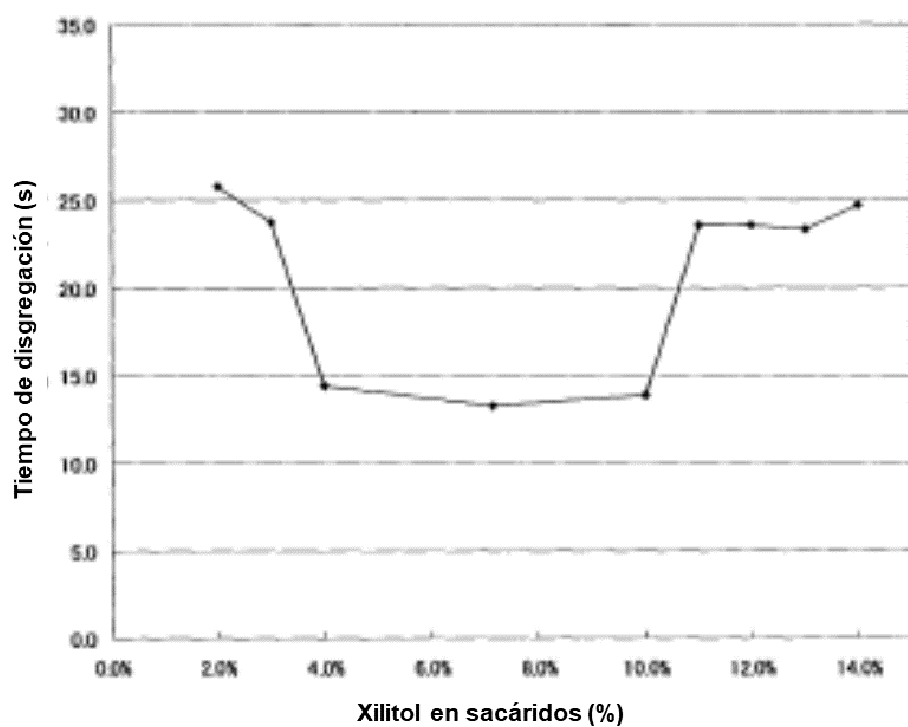


Fig. 2

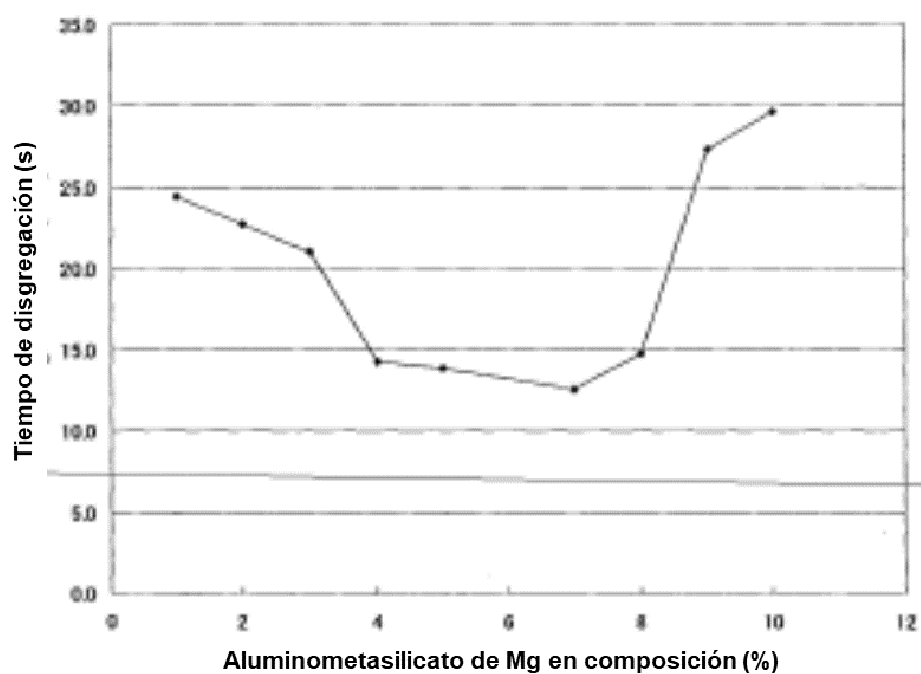


Fig. 3

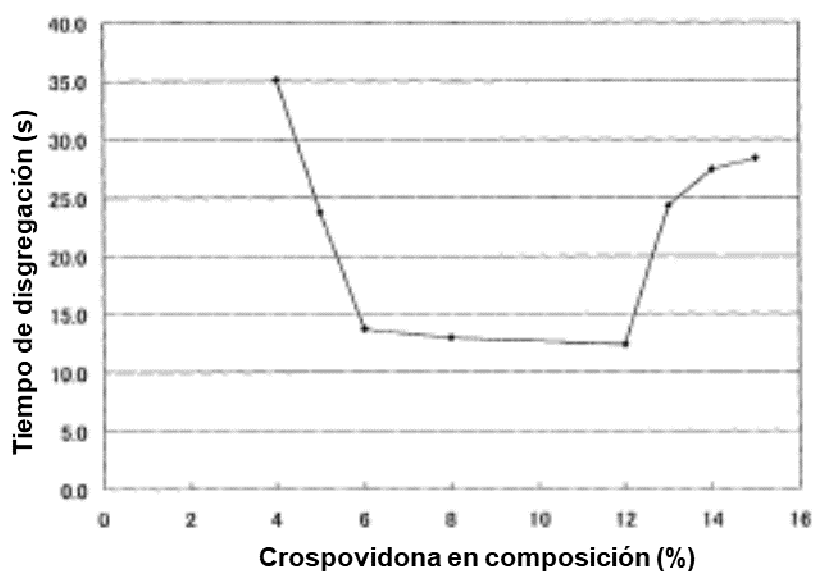


Fig. 4

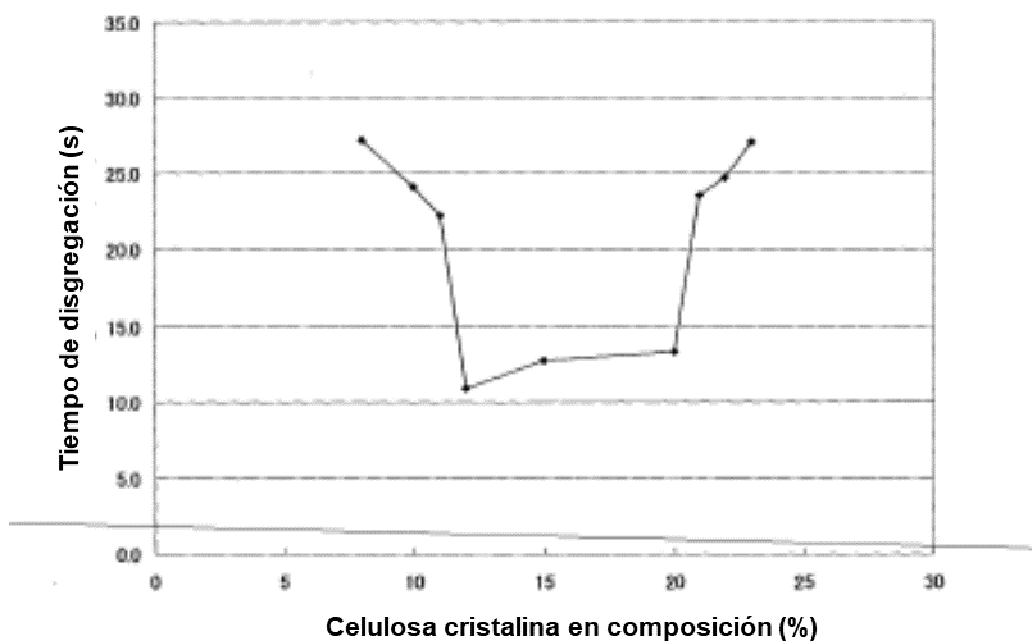


Fig. 5

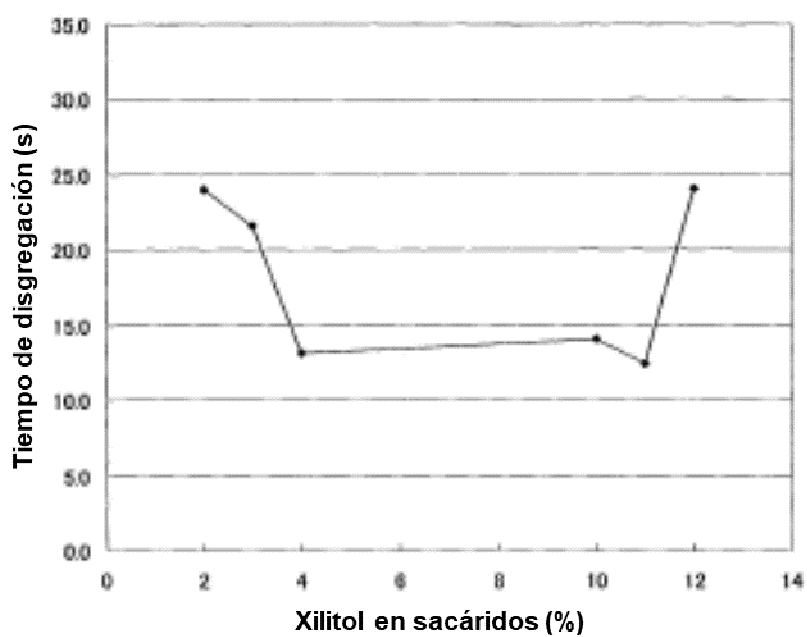


Fig. 6

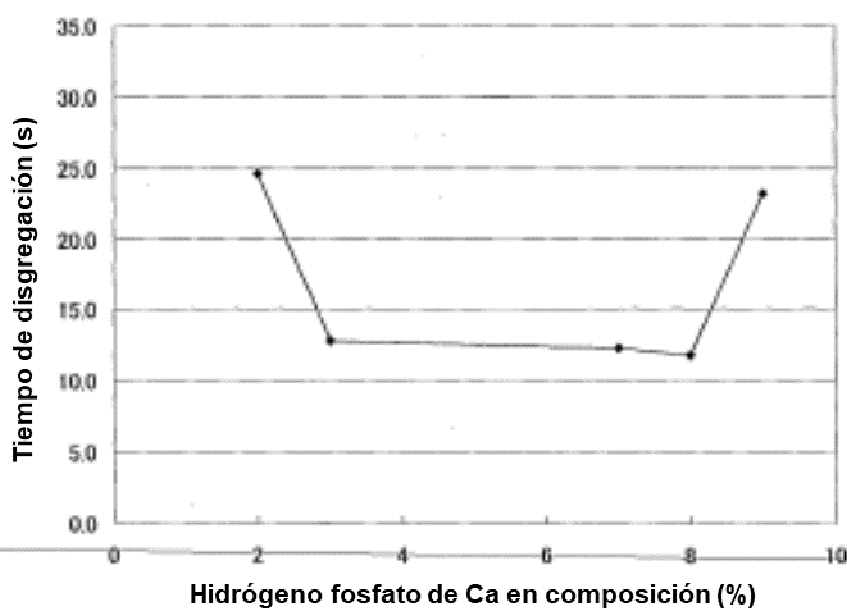


Fig. 7

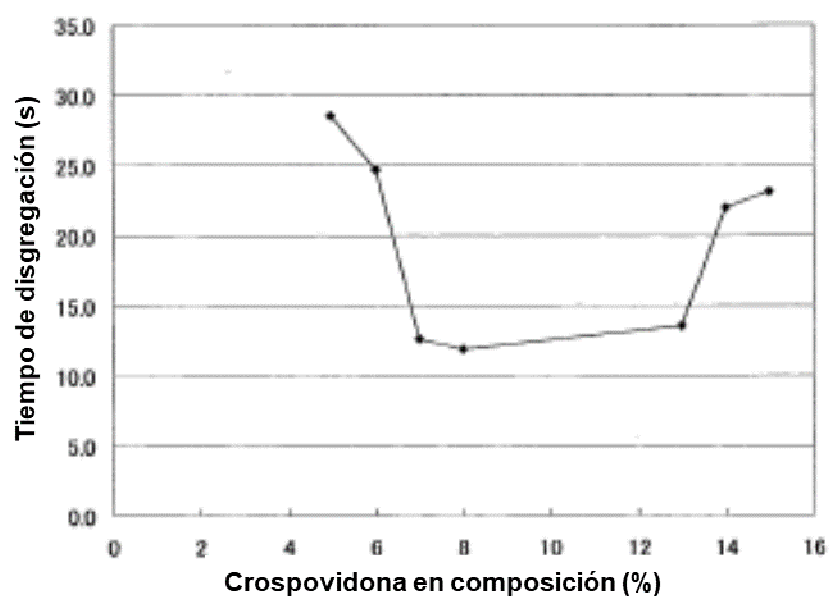


Fig. 8

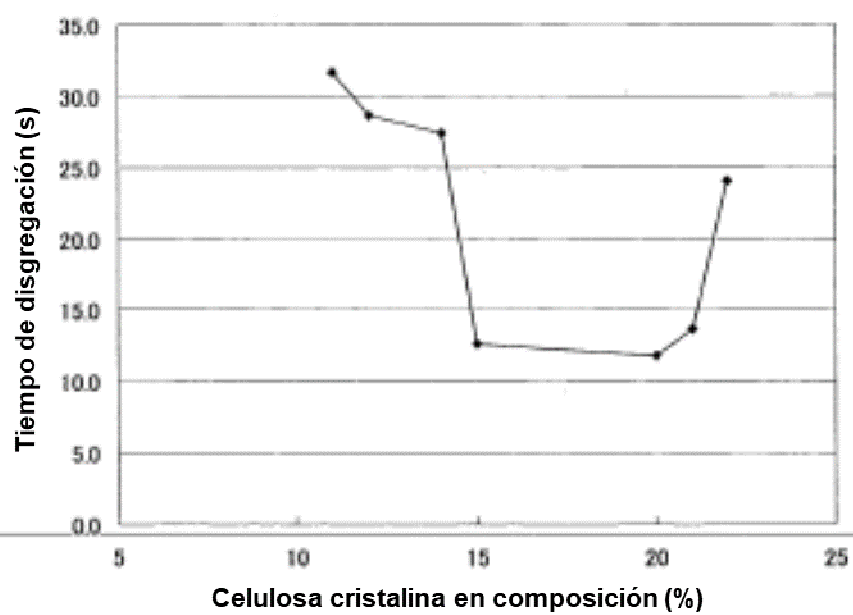


Fig. 9

