

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 632**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2019 PCT/DK2019/050158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019 WO19219148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2019 E 19729180 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023 EP 3793533**

54 Título: **Una forma de dosificación en comprimidos para la absorción bucal de principios activos**

30 Prioridad:

**17.05.2018 US 201815982810**

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

**02.11.2023**

73 Titular/es:

**FERTIN PHARMA A/S (100.0%)  
Dandyvej 19  
7100 Vejle, DK**

72 Inventor/es:

**WITTORFF, HELLE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 952 632 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**

Una forma de dosificación en comprimidos para la absorción bucal de principios activos

**CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a una forma de dosificación en comprimidos para la absorción bucal de principios activos.

**5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 Los comprimidos orales para la administración de principios farmacéuticos activos para absorción bucal son bien conocidos en la industria. Un reto en relación con dichos comprimidos es que muchos de ellos son poco atractivos para el usuario del comprimido. Este reto es significativo, ya que los usuarios se centran cada vez más en el sabor o en el desagrado oral y, además, afecta a la eficacia y a las opciones disponibles para dichos comprimidos orales. Este reto es especialmente relevante en relación con los comprimidos orales diseñados para la administración de fármacos activos.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

15 La invención se refiere a una forma de dosificación en comprimidos que contiene una población de partículas y un principio activo que se libera en la cavidad oral para su absorción a través de la mucosa oral. En la población de partículas contiene partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC) y no directamente comprimibles (no DC), las partículas de alcohol de azúcar no DC no han sido granuladas antes de la compresión y proporcionan al comprimido una pluralidad de áreas no DC discretas distribuidas uniformemente en el comprimido, o en al menos un módulo del comprimido, en el que el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 10 % en peso del comprimido, y en el que el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 20 % en peso del comprimido.

20 De acuerdo con la presente invención, el alcohol de azúcar no DC se aplica con el fin de liberar agente activo en la cavidad oral de un usuario. Una ventaja del alcohol de azúcar no DC es, además de su atractiva sensación en boca en comparación con los alcoholes de azúcar DC, que los principios activos pueden estar rápidamente disponibles para su absorción en la cavidad oral.

25 Una ventaja de la presente invención puede ser que el principio activo se ha disponibilizado para la absorción bucal muy rápidamente. La pluralidad de áreas no DC discretas puede dar lugar a la generación inducida de saliva, que ayuda a desintegrar y disolver la matriz a base de alcohol de azúcar del comprimido, mientras que al mismo tiempo proporciona una estructura masticable que se rompe fácilmente al masticar.

30 Esto facilita la liberación inmediata de los principios activos al masticar, de tal manera que, por ejemplo, una gran parte de los principios activos se puede liberar en los primeros 20 segundos desde el inicio de la masticación, o antes. La liberación inmediata de principios activos facilita la rápida disponibilidad para la absorción bucal de los principios activos, que se incrementa aún más por la generación de salivación inducida que causa la distribución de los principios activos liberados en una gran parte de la mucosa oral para absorción bucal sobre la mucosa oral.

35 Como medio para aumentar la absorción, la forma de dosificación en comprimidos se puede complementar con, por ejemplo, potenciadores como agentes de control del pH para aumentar la absorción a través de la mucosa. Otra forma de aumentar la absorción en el presente contexto consiste en aplicar, por ejemplo, una biopelícula o un inmovilizador para que el principio activo se adhiera a la mucosa para su posterior absorción, en lugar de que se trague.

Otro medio para aumentar la absorción puede ser la inclusión de goma base en la forma de dosificación del comprimido, retrasando así la liberación de la forma de dosificación del comprimido.

40 Los principios activos aplicables para la absorción bucal dentro del ámbito de la invención pueden incluir, por ejemplo, aripiprazol, fentanilo, cafeína, anfetamina, loratadina, fexofenadina, donepezilo, difenhidramina, paracetamol, desloratadina, loratadina, desmopresina, zolpidem, etizolam, clozapina, N-acetilcisteína, paracetamol, baclofeno, clonazepam, lamotrigina, rizatriptán, meloxicam, alprazolam, desmopresina, hiosciamina, ibuprofeno, prednisolona, carbidopa/levodopa, famotidina, lansoprazol, cisaprida, metoclopramida, mirtazapina, risperidona, tramadol, asenapina, vardenafilo, testosterona, buprenorfina/naloxona, fentermina, tramadol, difenhidramina, domperidona, selegilina, ondansetrón, zolmitriptán, olanzapina y cetirizina.

45 En el presente contexto, el experto entenderá y definirá las partículas de alcohol de azúcar no DC con referencia a su grado comercial habitual.

50 De acuerdo con la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC no se han granulado antes de la formación de comprimidos.

Por lo tanto, las partículas de alcohol de azúcar no DC se proporcionan como partículas no granuladas.

- Estas suelen estar disponibles en una forma no DC del alcohol de azúcar relevante como partículas que no han sido preprocesadas por granulación con otros alcoholes de azúcar o aglutinantes, con el fin de obtener las denominadas partículas directamente comprimibles (DC) sobre la base de partículas de alcohol de azúcar que, por sí mismas, no son adecuadas para la compresión directa. Dichas partículas de alcohol de azúcar no DC pueden consistir, normalmente, en el alcohol de azúcar. Por lo tanto, las partículas de alcohol de azúcar no DC pueden ser, normalmente, partículas que contienen alcohol de azúcar, que no son directamente comprimibles en su forma pura. Ejemplos de alcoholes de azúcar que no son directamente comprimibles cuando se administran como partículas que consisten en el alcohol de azúcar en cuestión incluyen eritritol, xilitol, maltitol, manitol, lactitol, isomalt, etc.
- Por lo tanto, los grados de alcohol de azúcar no DC preferidos pueden incluir partículas de alcohol de azúcar puro.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo se selecciona entre atenolol, baclofeno, cafeína, carvedilol, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, propionato de fluticasona, maleato, desmopresina, hidrocloreto de diltiazem, succinato de doxilamina, micostatina, nicotina, nifedipina, nitroglicerina, omeprazol, ondansetrón, oximetazolina HCl, oxitocina, fenilefrina, piroxicam, prednisona, propranolol, sulfato de salbutamol, hidróxido de butilo de escopoloamina, sumatriptán, triamcinolonacetónido, así como de cualquier combinación de los mismos.
- En una realización ventajosa de la invención, al menos un 10 % en peso del principio activo se absorbe a través de la mucosa oral.
- En una realización ventajosa de la invención, al menos un 25 % en peso del principio activo se absorbe a través de la mucosa oral.
- En una realización ventajosa de la invención, al menos un 50 % en peso del principio activo se absorbe a través de la mucosa oral.
- En una realización ventajosa de la invención, el comprimido está diseñado para suministrar una parte del principio activo al tracto gastrointestinal como parte de la saliva generada al masticar el comprimido.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un analgésico.
- Algunos ejemplos de analgésicos son, por ejemplo, el ibuprofeno, paracetamol (acetaminofeno), ketoprofeno, aspirina (ácido acetilsalicílico) y naproxeno.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un anestésico.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un agente antiinflamatorio.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un desinfectante.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un estimulante.
- Algunos ejemplos de principios activos son, por ejemplo, la cafeína y la nicotina.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un antihistamínico.
- Algunos ejemplos de antihistamínicos son, por ejemplo, el succinato de doxilamina y el maleato de clorfeniramina.
- Los antihistamínicos son fármacos para tratar la rinitis alérgica y otras alergias. Los antihistamínicos pueden aliviar a una persona con congestión nasal, estornudos o urticaria causados, por ejemplo, por el polen, los ácaros del polvo o la alergia a los animales.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es una hormona.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es melatonina.
- Las hormonas incluyen hormonas sintéticas. Algunos ejemplos de hormonas son, por ejemplo, el propionato de fluticasona, la desmopresina y la oxitocina.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un betabloqueante.
- Algunos ejemplos de betabloqueantes son, por ejemplo, el carvedilol y el propranolol.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un triptano.
- Entre los ejemplos de triptanos se incluye, por ejemplo, el sumatriptán.
- En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un agente mitigador de la xerostomía, como un agente mitigador de la xerostomía para pacientes con cáncer.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un antibiótico.

Algunos ejemplos de antibióticos son, por ejemplo, la ampicilina, eritromicina, tetraciclina, claritromicina, penicilina y metronidazol.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un medicamento antialérgico de absorción bucal.

5 Una ventaja de la realización anterior es que se puede obtener la acción inmediata mediante un bypass del sistema digestivo y, por tanto, del hígado.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un agente para el tratamiento de la migraña.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es una enzima.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un ingrediente probiótico.

10 Una ventaja de las enzimas es que la digestión se puede acelerar y/o que se restablece o mejora el equilibrio intestinal.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un medicamento gastrointestinal.

En este contexto, por medicamento gastrointestinal se entiende un principio activo que actúa en el tracto gastrointestinal.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un opioide.

15 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido es un dispositivo médico para aliviar o tratar la disfagia induciendo la generación de saliva.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es nicotina.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es cafeína.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es clorfeniramina.

20 En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es oxitocina.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es desmopresina.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es prednisona.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es difenhidramina.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es loratadina.

25 En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es clorhidrato de bencidamina.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene un agente efervescente para acelerar la absorción bucal del principio activo.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es penicilina.

30 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido está diseñado para liberar al menos el 50 % en peso del principio activo en los 20 segundos siguientes al inicio de la masticación.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido está diseñado para proporcionar una acción de inicio rápido del principio activo.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene, además, un agente inhibidor de la producción de saliva para controlar la producción de saliva.

35 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido está diseñado para liberar el principio activo en la cavidad oral, para la absorción a través de la mucosa oral de una parte del principio activo, en la que el comprimido está diseñado para administrar una parte del principio activo a la garganta como parte de la saliva generada al masticar el comprimido y, la cual, el comprimido está diseñado para administrar una parte del principio activo al tracto gastrointestinal.

40 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene medios de liberación sostenida.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo está al menos parcialmente encapsulado.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un profármaco.

En una realización ventajosa de la invención, la parte del principio activo absorbida a través de la mucosa oral produce una acción de inicio rápido del principio activo.

En una realización ventajosa de la invención, la parte del principio activo administrada al tracto gastrointestinal tiene como resultado una acción sostenida del principio activo.

5 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido está diseñado para liberar el principio activo en la cavidad oral para la absorción a través de la mucosa bucal de una parte del principio activo y, en la que, el comprimido está diseñado para liberar otra parte del principio activo en la garganta como parte de la saliva generada al masticar el comprimido.

10 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido está diseñado para liberar el principio activo en la cavidad oral, para la absorción a través de la mucosa oral de una parte del principio activo y, en la que, el comprimido está diseñado para administrar otra parte del principio activo a la garganta como parte de la saliva generada al masticar el comprimido.

En una realización ventajosa de la invención, la parte del principio activo absorbida a través de la mucosa oral produce una acción de inicio rápido del principio activo.

15 En una realización ventajosa de la invención, la parte del principio activo administrada al tracto gastrointestinal tiene como resultado una acción sostenida del principio activo.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo es un principio farmacéutico.

20 En una realización ventajosa de la invención, dicha población de partículas se presenta en un primer módulo y se combina con una segunda población de partículas que se presenta en un segundo módulo.

25 De esta manera se consigue una sinergia entre la utilización de partículas de alcohol de azúcar no DC como promotoras de la desintegración, debido a la menor resistencia mecánica, y también como promotoras de la salivación en combinación con un segundo módulo, que puede proporcionar una resistencia mecánica adicional, actuando así como módulo portador. Esto es especialmente ventajoso cuando la segunda población de partículas contribuye a una sensación atractiva en boca mediante un alto contenido de alcoholes de azúcar DC, algo que también proporciona resistencia mecánica al comprimido.

Una ventaja de la realización anterior puede ser que el segundo módulo puede tener una mayor resistencia mecánica, por ejemplo, mediante una composición diferente que contenga, por ejemplo, una gran cantidad de ingredientes directamente comprimibles, como alcoholes de azúcar DC.

30 Otra ventaja de la realización anterior puede ser que el segundo módulo puede tener una mayor capacidad de carga para, por ejemplo, principios activos, en parte debido a la mayor resistencia mecánica obtenible mediante grandes cantidades de ingredientes directamente comprimibles, como alcoholes de azúcar DC.

35 Por lo tanto, en la realización antes mencionada, dicha población de partículas se presenta en un primer módulo y, en este, el comprimido comprime una segunda población de partículas que se presenta en un segundo módulo. El primer módulo se puede comprimir antes que el segundo, o viceversa. En algunas realizaciones, el comprimido puede contener uno o más módulos adicionales.

40 En una realización de la invención, el comprimido oral consta de al menos dos módulos. Un comprimido compuesto por dos o más módulos tendrá, por lo tanto, tamaños de módulo que sean, cada uno, comparables con el volumen del comprimido completo. Comparable en el presente contexto significa que los módulos no se entienden como partículas pequeñas y que un módulo debe ser al menos superior a 1/20 del volumen del comprimido completo, preferiblemente superior a 1/10 del volumen del comprimido completo.

Normalmente, el módulo se puede reunir a partir de una pluralidad de partículas comprimidas, y tener un peso superior a 0,2 gramos e inferior a 10 gramos.

45 En una realización de la invención, un módulo se define como una pluralidad de partículas que se comprimen juntas para formar un módulo de partículas agrupadas.

50 En una realización de la invención, el comprimido oral consta de múltiples módulos de comprimidos orales. En el presente contexto, la aplicación de, por ejemplo, dos módulos, es especialmente ventajosa ya que, por naturaleza, el uso de alcoholes de azúcar no DC puede dar lugar a un comprimido más frágil o, al menos, el módulo en el que se encuentran los alcoholes de azúcar no DC. En otras palabras, los alcoholes de azúcar no DC pueden estar principalmente presentes en un módulo, optimizando así la salivación deseada, así como la experiencia sensorial del módulo y del comprimido como tal, mientras que otro módulo puede servir de soporte asegurando que se obtienen la estabilidad y friabilidad deseadas del comprimido completo.

En una realización de la invención, la pluralidad de módulos son capas similares a rodajas. El término capas «similares a rodajas» es una forma sencilla, pero muy precisa, de indicar al experto cómo se puede proveer un módulo, ya que dicha capa es una estructura estándar obtenida mediante procedimientos convencionales de formación de comprimidos.

5 De acuerdo con una realización de la invención, el comprimido tiene dos módulos.

Opcionalmente, para formar el comprimido final, alrededor de los dos módulos se puede aplicar un recubrimiento.

La ventaja de utilizar dos módulos se ha descrito anteriormente, pero también cabe señalar que este efecto también se puede obtener cuando se aplican capas de naturaleza muy diferente.

10 Dicha aplicación puede incluir, por ejemplo, el uso de un módulo de goma y de un módulo sin goma, donde los módulos sin goma contienen las partículas de alcohol de azúcar no DC. De esta manera, la capa sin goma puede liberar los ventajosos alcoholes de azúcar no DC, mientras que la capa de goma puede estabilizar el comprimido tal y como se ha descrito anteriormente, pero también puede interactuar con los alcoholes de azúcar no DC, en particular, durante la liberación inicial para el establecimiento de una fase de masticación inicial muy agradable e impresionante. Esto incluye un aumento de la experiencia de saliva y humedad.

15 De acuerdo con una realización de la invención, el principio activo está incluido en la población de partículas.

De acuerdo con una realización de la invención, el principio activo está incluido en la segunda población de partículas.

De acuerdo con una realización de la invención, el principio farmacéutico activo está incluido en la población de partículas.

20 De acuerdo con una realización de la invención, el principio farmacéutico activo está incluido en la segunda población de partículas.

En una realización de la invención, dicha población de partículas se comprime en un primer módulo, y se combina con una segunda población de partículas que se comprime en un segundo módulo, en la cual, la segunda población de partículas es diferente a la de la primera población de partículas.

25 En una realización de la invención, dicha población de partículas se comprime en un primer módulo, y se combina con una segunda población de partículas que se comprime en un segundo módulo. En esta realización, el segundo módulo tiene una composición diferente a la del primer módulo.

30 En una realización de la invención, dicha población de partículas se comprime en un primer módulo, y se combina con una segunda población de partículas que se comprime en un segundo módulo, en la cual, la segunda población de partículas es diferente a la de la primera población de partículas, en la cual, la segunda población de partículas no contiene alcoholes de azúcar no DC.

En una realización de la invención, dicha población de partículas se comprime en un primer módulo, y se combina con una segunda población de partículas que se comprime en un segundo módulo y ,en la cual, el segundo módulo no contiene partículas de alcohol de azúcar no DC.

35 En una realización, la segunda población de partículas contiene una amplia cantidad de alcoholes de azúcar DC, por ejemplo, cantidades mayores que la primera población de partículas. Por ejemplo, la segunda población de partículas puede contener al menos un 30 % en peso de alcoholes de azúcar DC, como al menos un 50 % en peso de alcoholes de azúcar DC, como al menos un 70 % en peso de alcoholes de azúcar. En una realización de ejemplo, la segunda población de partículas puede contener entre el 50 y el 99,9 % en peso de alcoholes de azúcar, como entre el 70 y el 99 % en peso de alcoholes de azúcar.

40 La cantidad de alcohol de azúcar DC puede depender del tipo y cantidad de principio activo aplicados en el comprimido.

En una realización de la invención, el segundo módulo se comprime antes que el primer módulo.

En una realización de la invención, dicha población de partículas se comprime en un primer módulo, y se combina con una segunda población de partículas que se comprime en un segundo módulo y, en la que, el segundo módulo es un comprimido de desintegración oral (ODT, por sus siglas en inglés).

45 Según la invención, las áreas no DC están distribuidas uniformemente en el comprimido o al menos en un módulo del comprimido.

50 Una ventaja de la realización anterior puede ser que la distribución uniforme de las áreas no DC promueve una desintegración efectiva del módulo al masticar, por ejemplo, debido a la menor contribución de la fuerza mecánica de las partículas de alcohol de azúcar no DC, facilitando así el contacto efectivo de los fragmentos de masticación resultantes formados por la masticación con saliva, aumentando de nuevo la disolución del comprimido. Además, la distribución uniforme de las áreas no DC promueve un elevado número de fragmentos de masticación con alcoholes

de azúcar no DC, algo que de nuevo promueve eficazmente la salivación. Por lo tanto, se produce una sinergia entre la utilización de partículas de alcohol de azúcar no DC como promotoras de la desintegración debido a la menor resistencia mecánica, y también como promotoras de la salivación en combinación con la distribución homogénea, para así facilitar la dispersión de los fragmentos de masticación en la cavidad oral durante la masticación.

- 5 En una realización ventajosa de la invención, una serie de al menos 10 de dichos comprimidos contienen partículas de alcohol no DC en una cantidad que varía con una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 10 %.

Una ventaja de la realización anterior es que se puede obtener un producto uniforme con una baja variación en la cantidad de alcohol de azúcar no DC entre los comprimidos. En consecuencia, la funcionalidad proporcionada por las áreas no DC en el comprimido puede proporcionar una baja variación entre los comprimidos.

- 10 Cabe señalar que la referencia a la RSD y a una secuencia de comprimidos se refiere, normalmente, a una serie de comprimidos de una línea de producción.

Además, la RSD del alcohol de azúcar no DC entre los comprimidos es una medida del grado de distribución uniforme de las áreas no DC. Por lo tanto, tener una RSD inferior al 10 % en una serie de al menos 10 comprimidos indica una distribución uniforme de las áreas no DC. La distribución uniforme de las áreas no DC facilita una salivación elevada, ya que las áreas no DC se distribuyen eficazmente en la boca al masticar, y se produce la desintegración del comprimido.

15

De acuerdo con una realización de la invención, la cantidad de partículas no DC entre una serie de al menos de los comprimidos mantiene una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 5 %.

20

Se ha establecido un método ventajoso de dosificación de alcoholes de azúcar no DC en una composición para un gran número de comprimidos, algo que facilita una dosificación exacta de los alcoholes de azúcar no DC en una serie de comprimidos.

Esto significa que es posible la producción a gran escala de comprimidos que contienen alcoholes de azúcar no DC, con mejores resultados en cuanto a la distribución de las áreas no DC en los comprimidos, y, por lo tanto, con una RSD mejorada entre los comprimidos de una serie.

25

El término RSD, tal y como se utiliza en el presente documento, es la abreviatura de la desviación estándar relativa, que en el presente campo se utiliza para indicar la uniformidad en el contenido de alcoholes de azúcar no DC en una serie de comprimidos.

Se puede llevar a cabo un análisis en un conjunto de comprimidos de una serie, en el que se mide el contenido de los alcoholes de azúcar no DC en cuestión. A partir de estos valores se puede calcular la RSD mediante la fórmula estándar de  $RSD = (\text{desviación estándar de la matriz } X) * 100 \% / (\text{media de la matriz } X)$ .

30

En algunos casos puede ser más conveniente medir la RSD de la cantidad de

partículas de alcohol de azúcar no DC indirectamente. Por ejemplo, la RSD de otro ingrediente se puede utilizar como indicador de la cantidad de partículas de alcohol de azúcar no DC, ya que la segregación afecta a toda la composición del comprimido o módulo en cuestión.

35

Cuando se intenta obtener un alto grado de distribución uniforme de las áreas no DC, una mezcla insuficiente puede dar lugar a una distribución desigual, como una aglomeración no deseada de partículas en determinadas partes del comprimido. Además, incluso aunque los ingredientes se mezclen muy bien, una manipulación no deseada de la mezcla desde la máquina mezcladora hasta la máquina de fabricación de comprimidos puede dar lugar a segregación.

40

Por ejemplo, las partículas más pequeñas se pueden segregar, normalmente, en la parte inferior de un recipiente, dando lugar a diferentes distribuciones de partículas para diferentes comprimidos. En particular, cuando los diferentes ingredientes tienen diferentes tamaños de partícula, por ejemplo, si las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula mayor en comparación con otros ingredientes, la segregación puede resultar en diferentes contenidos de alcoholes de azúcar no DC en diferentes comprimidos. Otro aspecto es que incluso el almacenamiento de una composición bien mezclada durante demasiado tiempo puede provocar la segregación.

45

Por otra parte, una medida de que se ha obtenido una distribución uniforme de las áreas no DC en al menos un módulo del comprimido puede ser que una serie de al menos 10 de los comprimidos tenga una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 10 % con respecto al contenido de alcoholes de azúcar no DC.

50

Cabe señalar que el término segregación, tal y como se utiliza en el presente documento, es conocido por el experto en la materia como la separación de una mezcla en función de su similitud, normalmente el tamaño. En el presente contexto, esto puede ser un problema cuando se manipula una mezcla que contiene partículas de tamaños muy diferentes, por ejemplo, en una tolva para mantener y alimentar la composición a través de un mecanismo de alimentación a una cavidad de matriz.

En particular, cuando se incluye un principio activo en el comprimido, es muy deseable tener una baja RSD en el contenido de dichos principios activos.

Sin embargo, de acuerdo con una realización de la invención, las áreas no DC están distribuidas uniformemente en el comprimido o en al menos un módulo del comprimido.

5 Una ventaja de la realización anterior puede ser que la distribución homogénea de las áreas no DC promueve una desintegración efectiva del módulo al masticar, por ejemplo, debido a la menor contribución a la resistencia mecánica de las partículas de alcohol de azúcar no DC, facilitando así el contacto efectivo de los fragmentos de masticación resultantes formados por la masticación con saliva, aumentando de nuevo la disolución del comprimido. Además, la distribución homogénea de las áreas no DC promueve un elevado número de fragmentos de masticación con alcoholes de azúcar no DC, lo que de nuevo promueve eficazmente la salivación. Por lo tanto, se produce una sinergia entre la utilización de partículas de alcohol de azúcar no DC como promotoras de la desintegración debido a la menor resistencia mecánica, y también como promotoras de la salivación en combinación con la distribución homogénea, para así facilitar la dispersión de los fragmentos de masticación en la cavidad oral durante la masticación.

En una realización ventajosa de la invención, el principio farmacéutico activo está incluido en la segunda población de partículas.

De acuerdo con una realización de la invención, el principio activo está incluido en la primera población de partículas.

15 De acuerdo con una realización de la invención, el principio activo está presente en la primera población de partículas y en la segunda población de partículas. Por lo tanto, en esa realización, la cantidad total del principio activo se puede obtener combinando la primera y la segunda población de partículas.

En una realización ventajosa de la invención, el primer y el segundo módulo contienen, cada uno, una cantidad de principio activo, donde la cantidad de principio activo en el segundo módulo es mayor que en el primer módulo.

20 En una realización de la invención, el principio activo está incluido en el segundo módulo. Por lo tanto, en esa realización, el primer módulo no contiene el principio activo.

En una realización de la invención, el principio activo con sabor fuera de tono está presente en una cantidad del 0,05 al 12 % en peso del comprimido, así como del 0,05 al 1,2 % en peso, o del 1,2 al 12 % en peso.

25 En una realización de la invención, el principio activo con sabor fuera de tono está presente en una cantidad del 12 al 40 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el comprimido también contiene una fibra soluble en agua, como la inulina.

En una realización de la invención, el comprimido contiene, además, un extracto vegetal, como el extracto de trébol rojo o de sauce.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene un agente mucoadhesivo.

30 Una ventaja de la realización anterior puede ser que el agente mucoadhesivo facilita la adherencia a la mucosa oral.

Cuando se utiliza un principio activo para la absorción a través de la mucosa oral, la presencia de un agente mucoadhesivo facilita una absorción más eficaz del principio activo mediante la inmovilización del principio activo en la mucosa oral.

35 En una realización de la invención, el comprimido oral contiene, además, al menos un ingrediente mucoadhesivo seleccionado del grupo que consta de goma de acacia, agar, ácido algínico o una sal del mismo, alginato sódico, carbómero, carboximetilcelulosa o una sal del mismo, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, pectina, hialuronato sódico, policarbofilo o una sal del mismo, goma xantana, así como de mezclas de los mismos.

40 En una realización ventajosa de la invención, el agente mucoadhesivo contiene uno o más seleccionados entre pectina, quitosano, alginatos como alginato de sodio o alginato de potasio, alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico (PAA), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), preferentemente seleccionados del grupo que consiste en pectina, PVA, PAA, así como combinaciones de los mismos.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido es un comprimido masticable.

45 En una realización de la invención, al menos el 20 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ .

En una realización de la invención, al menos el 30 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ .

En una realización de la invención, al menos el 40 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ .

- 5 Para sorpresa del inventor, se observó que, de acuerdo con la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC más grandes eran particularmente beneficiosas. En particular, se observó que las partículas de alcohol de azúcar no DC más grandes provocaban una generación inducida de saliva, por ejemplo, un mayor peso total de saliva generada en comparación con las partículas no DC más pequeñas. Además, el efecto de mayor producción de agua en la boca percibido puede aumentar en comparación con las partículas no DC más pequeñas. El inventor no esperaba estos resultados.
- 10 En una realización ventajosa de la invención, al menos el 10 % en peso de dicha población de partículas tiene un tamaño de partícula inferior a 250  $\mu\text{m}$ , y al menos el 30 % en peso de dicha población de partículas tiene un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ .
- 15 En una realización de la invención, al menos el 5 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula inferior a 250  $\mu\text{m}$ .
- De acuerdo con una realización de la invención, la población de partículas tiene una distribución de tamaño de partícula con una anchura completa a la mitad máxima (FWHM, por sus siglas en inglés) de al menos 100  $\mu\text{m}$ .
- 20 En particular, cuando se tiene una amplia distribución de tamaño de partícula de la población de partículas, fue sorprendente para el inventor que se pudiera lograr una distribución uniforme de las áreas no DC. Normalmente, cuando se tiene una amplia distribución del tamaño de las partículas, como cuando se tiene una anchura desde el cuantil del 10 % hasta el cuantil del 90 % superior al 30 % del valor medio, las composiciones asociadas se consideran vulnerables a la segregación. Sin embargo, de acuerdo con una realización de la invención, las áreas no DC están distribuidas uniformemente en al menos un módulo del comprimido y pueden tener cantidades de partículas no DC entre una serie de al menos 10 de los comprimidos que tienen una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 10 %.
- 25 De acuerdo con una realización de la invención, las partículas no DC tienen un tamaño medio de partícula no DC al menos 50  $\mu\text{m}$  mayor que un tamaño medio de partícula DC de las partículas DC.
- En una realización ventajosa de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan de partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt, lactitol, manitol, así como de combinaciones de los mismos.
- Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable.
- 30 De acuerdo con una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC contienen alcoholes de azúcar seleccionados de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt, lactitol, manitol, así como de combinaciones de los mismos.
- En una realización ventajosa de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan de partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt, así como de combinaciones de los mismos.
- Una ventaja de la realización antes mencionada puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable.
- 35 En una realización ventajosa de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan de partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol y de combinaciones de los mismos.
- Una ventaja de la realización antes mencionada puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable. Además, cuando se desea una sensación refrescante, podría ser ventajoso disponer de partículas de alcohol de azúcar no DC que estén compuestas por eritritol, xilitol, o por combinaciones de los mismos.
- 40 En una realización ventajosa de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC son partículas de eritritol no DC.
- Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable, junto con una sensación refrescante.
- En una realización ventajosa de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC son partículas de xilitol no DC.
- 45 Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable, junto con una sensación refrescante.
- En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC son partículas de isomalt no DC.
- Una ventaja de la realización antes mencionada puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable.
- De acuerdo con la invención, el comprimido contiene partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 10 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 20 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 30 % en peso del comprimido.

5 En una realización de la invención, el primer módulo contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 30 % en peso del primer módulo.

En una realización de la invención, el primer módulo contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 40 % en peso del primer módulo.

10 En una realización ventajosa de la invención, las mencionadas partículas de alcohol de azúcar DC contienen alcoholes de azúcar seleccionados de partículas DC de sorbitol, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, manitol, isomalt, así como de combinaciones de los mismos.

15 El sorbitol es un ejemplo de un alcohol de azúcar que se considera de grado DC cuando se suministra como partículas compuestas por sorbitol, es decir, en su forma pura. Por otra parte, algunos otros alcoholes de azúcar se consideran de grado no DC si se suministran como partículas compuestas por el alcohol de azúcar específico. Por lo tanto, estos alcoholes de azúcar que no son de grado DC se transforman, convencionalmente, en alcoholes de azúcar de grado DC, por ejemplo, granulándolos con, por ejemplo, un aglutinante.

20 Entre los ejemplos de grados comerciales de alcoholes de azúcar DC se incluyen las partículas de sorbitol proporcionadas como, por ejemplo, Neosorb® P 300 DC de Roquette, partículas de manitol proporcionadas como, por ejemplo, Pearlitol® 300DC o Pearlitol 200 SD de Roquette, maltitol proporcionado como, por ejemplo, SweetPearl® P 300 DC, xilitol proporcionado como, por ejemplo, Xylisorb® 200 DC o Xylitab 200 de Dupont.

De acuerdo con la invención, el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 20 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 30 % en peso del comprimido.

25 De acuerdo con una realización de la invención, dicha población de partículas contiene partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 10 % en peso.

De acuerdo con una realización de la invención, el primer módulo contiene partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 10 % en peso.

30 De acuerdo con una realización de la invención, el primer módulo contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 10% en peso del primer módulo.

De acuerdo con una realización de la invención, el primer módulo contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 30 % en peso del primer módulo.

En una realización de la invención, el segundo módulo contiene partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 30 % en peso del segundo módulo.

35 En una realización ventajosa de la invención el segundo módulo contiene partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 50 % en peso del segundo módulo.

En una realización de la invención, el segundo módulo contiene partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 70 % en peso del segundo módulo.

40 En una realización de la invención, el segundo módulo contiene partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 90 % en peso del segundo módulo.

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar DC en el segundo módulo se seleccionan entre partículas DC de sorbitol, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, manitol, isomalt, así como de combinaciones de los mismos.

45 En una realización ventajosa de la invención, la friabilidad del comprimido es inferior al 3 %, así como inferior al 2 %, o inferior al 1,5 %, donde la friabilidad se mide de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7. mediante el uso de un probador de friabilidad PTF E farmacéutico de Pharma Test.

Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene un comprimido con una estabilidad mecánica relativamente alta, mientras que al mismo tiempo se tiene la sensación en boca deseable de la invención.

50 De acuerdo con una realización de la invención, la friabilidad del comprimido está comprendida entre el 0,2 % y el 3 %, así como entre el 0,2 % y el 2 %. En esta realización, la friabilidad se mide de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7. utilizando un probador de friabilidad PTF 10E farmacéutico de Pharma Test.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene uno o más aglutinantes distintos de los aglutinantes que forman parte de las partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de entre el 0,1 y el 6 % en peso del comprimido.

5 Se consideran aglutinantes adecuados, entre otros, la goma arábica, metilcelulosa, glucosa líquida, tragacanto, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidones, hidroxipropilcelulosa (HPC), almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), ácido alginico, polivinilpirrolidona (PVP), maltodextrina (MD); Celulosa, polietilenglicol (PEG), alcoholes polivinílicos, polimetacrilatos, copovidona o celulosa microcristalina (MCC), solos o en combinación.

10 De acuerdo con una realización de la invención, uno o más aglutinantes contiene(n) uno o más aglutinantes de celulosa.

En una realización de la invención, uno o más aglutinantes contiene celulosa microcristalina (MCC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o cualquier combinación de las mismas.

15 En una realización de la invención, el comprimido oral contiene un aglutinante de hidroxipropilcelulosa (HPC) en una cantidad del 0,1 al 6 % en peso del comprimido, así como del 0,1 al 5 %, del 0,1 al 4 %, del 0,1 al 3 % y del 0,1 al 2 % en peso del comprimido.

20 La hidroxipropilcelulosa (HPC) se puede aplicar como un aglutinante particularmente atractivo. Por lo tanto, este aglutinante, cuando se utiliza con alcoholes de azúcar no DC, como el eritritol, presenta una experiencia sensorial ventajosa en comparación con otros aglutinantes conocidos, como la carboximetilcelulosa (CMC). En particular, el uso de HPC inferior al 4 % en peso del comprimido es ventajoso, como entre el 0,1 y el 3 %, o como entre el 0,1 a 2 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC son partículas que no están granuladas, y uno o más aglutinantes están presentes como componentes separados en el comprimido.

25 En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC son partículas compuestas por el alcohol de azúcar, mientras que las partículas no están pregranuladas junto con uno o más aglutinantes que están presentes en el comprimido como componentes separados.

Cabe señalar que el uso de aglutinantes como partículas separadas de las partículas no DC no compromete las propiedades sensoriales ventajosas incluso cuando se aplica una fuerza de compresión de presión firme, mientras que la granulación con el aglutinante al alcohol de azúcar reduce claramente las propiedades sensoriales deseadas.

30 En una realización ventajosa de la invención, la resistencia a la rotura del comprimido es superior a 60 N, así como superior a 70 N, superior a 80 N, superior a 90 N, superior a 100 N, superior a 110, superior a 130 N, superior a 150 N, en la que la resistencia a la rotura del comprimido es inferior a 300 N, así como inferior a 250 N o inferior a 200 N, en la que la resistencia a la rotura se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.8. utilizando un probador de resistencia farmacéutica a la rotura, modelo de Pharma Test, tipo PTB 311.

35 De acuerdo una realización de la invención, el comprimido contiene al menos un módulo, el módulo contiene más de un 10 % en peso de partículas de alcohol de azúcar no DC comprimidas, siendo la resistencia al aplastamiento del módulo superior a 60N, así como superior a 70N, superior a 80N, superior a 90N o superior a 100 N, donde la resistencia al aplastamiento se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.8. utilizando un probador de resistencia farmacéutica a la rotura, modelo de Pharma Test, tipo PTB 311.

40 Los edulcorantes artificiales de alta intensidad también se pueden utilizar solos o en combinación con los edulcorantes antes mencionados. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos son, entre otros, la sucralosa, el aspartamo, las sales de acesulfamo, el alitamo, la sacarina y sus sales, el ácido ciclámico y sus sales, la glicirricina, las dihidrochalconas, la taumatina, la monelina, el esteviósido (edulcorante de intensidad natural) y similares, solos o combinados. Para proporcionar una percepción más duradera del sabor y el dulzor, puede ser conveniente encapsular o controlar de otro modo la liberación de al menos una parte de los edulcorantes artificiales. Para conseguir las características de liberación deseadas se pueden utilizar técnicas como la granulación húmeda, la granulación con cera, el secado por pulverización, el enfriamiento por pulverización, el recubrimiento de lecho fluido, la conservación, la encapsulación en células de levadura y la extrusión de fibras. La encapsulación de los edulcorantes también se puede realizar utilizando otro componente del comprimido, como un compuesto resinoso.

50 El nivel de uso del edulcorante artificial variará considerablemente y dependerá de factores como la potencia del edulcorante, la tasa de liberación, el dulzor deseado del producto, el nivel y tipo de sabor utilizado y las consideraciones de costes. Por lo tanto, el nivel activo de edulcorante artificial puede variar desde aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 8 % en peso (preferentemente desde aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 8% en peso). Cuando se incluyen portadores utilizados para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente mayor. En la formulación se pueden utilizar combinaciones de edulcorantes con azúcar y sin azúcar.

55

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene un potenciador adicional al principio activo.

En el presente contexto, se proporciona un potenciador con el fin de promover la absorción bucal o la absorción en la parte superior de la garganta de un principio activo contenido en el comprimido oral, cuando se libera del comprimido oral durante la masticación.

5 El potenciador puede incluir agentes de solubilización, agentes modificadores de la carga, agentes de control del pH, inhibidores de enzimas degradativas, agentes moduladores de la fisiología de la unión epitelial, agentes potenciadores del transporte selectivo y un pequeño potenciador de la penetración hidrofóbica. Por supuesto, en el comprimido oral también se pueden incluir otros potenciadores, y los potenciadores se pueden mezclar con otros para promover una absorción bucal de un principio farmacéutico activo contenido en el comprimido oral y liberado del mismo.

10 En una realización ventajosa de la invención, el potenciador aumenta la liberación del principio activo.

En una realización ventajosa de la invención, el potenciador aumenta la absorción del principio activo en el cuerpo.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene un agente de control del pH.

15 Un agente de control del pH ventajoso puede incluir, por ejemplo, una base o un ácido añadid(a) al comprimido para favorecer la absorción a través de la mucosa de un principio farmacéutico activo contenido en el comprimido. Otro agente de control del pH atractivo puede ser un tampón añadido al comprimido oral. Algunos agentes farmacéuticos son sensibles al pH en la mucosa y un tampón puede facilitar un aumento de la absorción a través de la mucosa, si esto se desea sobre una absorción gastrointestinal.

En una realización de la invención, el comprimido tiene una relación en peso entre dichas partículas de alcohol de azúcar no DC y dichas partículas de alcohol de azúcar DC de entre 0,2 y 1,2.

20 En una realización de la invención, el comprimido tiene una relación en peso entre dichas partículas de alcohol de azúcar no DC y dichas partículas de alcohol de azúcar DC de entre 0,3 y 1,0.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido tiene una relación en peso entre dichas partículas de alcohol de azúcar no DC y dichas partículas de alcohol de azúcar DC de entre 0,3 y 0,7.

25 La relación de peso entre las partículas de alcohol de azúcar no DC y las partículas de alcohol de azúcar DC han demostrado ser significativas de acuerdo con una realización de la invención, en el sentido de que, con el fin de obtener la sensación en boca y el sabor obtenidos a través de la invención, debe estar presente una cantidad relativamente alta de partículas de alcohol de azúcar no DC. Sin embargo, este sabor y sensación en boca también residen en las partículas de alcohol de azúcar DC. Un ejemplo de estas partículas de alcohol de azúcar DC es el xilitol de grado DC, que, junto con las partículas de alcohol de azúcar no DC, puede proporcionar una sensación en boca única y muy atractiva para los paneles de prueba.

30 La relación de peso entre las partículas de alcohol de azúcar no DC y las partículas de alcohol de azúcar DC ha demostrado ser significativa, tal y como se ha mencionado anteriormente, en relación con la sensación directa y la sensación en boca experimentadas por el usuario, pero además ha abordado el reto en relación con la sensación en boca cuando las partículas de alcohol de azúcar DC se deshacen durante la masticación inicial. La estabilidad mecánica del comprimido es muy deseada cuando el comprimido está en su forma no masticada, pero una rápida desintegración y disolución de una parte del comprimido es deseable cuando el comprimido se mastica. Esto se debe al hecho de que al usuario del comprimido no le gusta una sensación en boca arenosa inducida a través de pequeñas migas fuertemente presionadas de alcohol de azúcar DC. El uso de una cantidad muy elevada de partículas de alcohol de azúcar no DC facilitará una rápida disolución y desintegración percibida del comprimido después de las masticaciones iniciales.

35 De acuerdo con una realización de la invención, el comprimido tiene una relación de peso entre dichas partículas de alcohol de azúcar no DC y dichas partículas de alcohol de azúcar DC que es superior a 0,3, así como superior a 0,4 y superior a 0,5.

40 De acuerdo con una realización de la invención el comprimido tiene una relación en peso entre dichas partículas de alcohol de azúcar no DC y dichas partículas de alcohol de azúcar DC, que es inferior a 0,7, así como inferior a 0,6, así como inferior a 0,55.

45 Para obtener un sabor y una sensación en boca ventajosos, la relación de peso entre las partículas de alcohol de azúcar no DC y las partículas de alcohol de azúcar DC es importante. Al tener un límite superior de esta relación de peso, el masticador también experimentará una sensación de crujido deseable al empezar a masticar el comprimido. El crujido se obtiene mediante el uso de cantidades sustanciales de partículas de alcohol de azúcar DC y de partículas de alcohol de azúcar no DC.

50 De acuerdo con una realización de la invención, el comprimido contiene las partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad superior a 0,3 gramos.

## ES 2 952 632 T3

- De acuerdo con una realización de la invención, el peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC que contiene el comprimido es superior a 0,4 gramos, así como superior a 0,5 gramos, superior a 0,6 gramos, superior a 0,7 gramos, superior a 0,8 gramos, superior a 0,9 gramos y superior a 1,0 gramos.
- 5 De acuerdo con otra realización de la invención, la cantidad de partículas de alcohol de azúcar no DC es relativamente alta. Esta cantidad es particularmente alta si se tiene en cuenta que el alcohol de azúcar no DC en sentido convencional no se considera atractivo para la compresión, pero la sensación en boca y la salivación percibidas por el usuario mejoran significativamente en comparación con cantidades bajas o con las mismas cantidades de alcohol de azúcar DC.
- 10 De acuerdo con una realización de la invención, el comprimido contiene las partículas de azúcar no DC en una cantidad inferior a 3,0 gramos, así como inferior a 2,0 gramos e inferior a 1,5 gramos.
- En una realización de la invención, el comprimido tiene un peso de entre 0,5 y 4,0 gramos.
- En una realización ventajosa de la invención, las áreas no DC dan lugar a la generación inducida de saliva.
- En una realización ventajosa de la invención, en comparación con un comprimido sin partículas de alcohol de azúcar no DC, se induce la generación de saliva al masticar el comprimido.
- 15 En una realización ventajosa de la invención, en comparación con un comprimido en el que las áreas discretas se basan en partículas de alcohol de azúcar DC, se induce la generación de saliva al masticar el comprimido.
- En una realización ventajosa de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en los 30 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- De acuerdo con una realización de la invención, las áreas no DC discretas inducen
- 20 la generación de más de 2,0 mL de saliva en los 30 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- De acuerdo con una realización de la invención, las áreas no DC discretas inducen la generación de más de 3,0 mL de saliva en los 30 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- 25 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en el periodo comprendido entre los 30 y 90 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- De acuerdo con una realización de la invención, las áreas no DC discretas inducen la generación de más de 2,0 mL de saliva en el periodo comprendido entre los 30 y 90 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- En una realización ventajosa de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en el periodo comprendido entre los 90 y 180 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- 30 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en el periodo comprendido entre los 180 y 300 segundos siguientes al inicio de la masticación.
- En una realización de la invención, el comprimido también contiene al menos un modificador de la viscosidad.
- En una realización de la invención, al menos un modificador de la viscosidad se selecciona del grupo que contiene alginato de sodio, pectina, carragenano, goma xantana, goma de acacia, así como mezclas de los mismos.
- 35 En una realización de la invención, el comprimido también contiene al menos un agente viscolizante que al hidratarse forma un gel con carga eléctrica superficial positiva, así como al menos un agente viscolizante que al hidratarse forma un gel con carga eléctrica superficial negativa.
- En una realización de la invención, el comprimido contiene sabor.
- 40 La cantidad de sabor puede ser, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso del comprimido, así como de 0,1 a aproximadamente el 6 % en peso del comprimido.
- 45 Entre los sabores utilizables se incluyen la almendra, almendra amaretto, manzana, crema bávara, cereza negra, semilla de sésamo negro, arándano, azúcar moreno, chicle, caramelo de mantequilla, capuchino, caramelo, capuchino de caramelo, tarta de queso (corteza graham), chile, canela redhots, algodón de azúcar, algodón de azúcar de circo, clavo, coco, café, café claro, chocolate doble, vaca energética, jengibre, glutamato, galleta graham, zumo de uva, manzana verde, ponche hawaiano, miel, ron jamaicano, bourbon de Kentucky, kiwi, koolada, limón, lima limón, tabaco, sirope de arce, cereza marrasquino, malvavisco, mentol, chocolate con leche, moca, Mountain Dew, mantequilla de cacahuete, nuez, menta, frambuesa, plátano, plátano maduro, cerveza de raíz, RY 4, menta verde, fresa, crema dulce, tartas dulces, edulcorante, almendra tostada, tabaco, mezcla de tabaco, helado de vainilla, magdalena de vainilla, remolino de vainilla, vainillina, gofre, gofre belga, sandía, nata montada, chocolate blanco, gaulteria, amaretto, crema

de plátano, nuez negra, mora, mantequilla, ron mantequilla, cereza, chocolate avellana, rollo de canela, cola, crema de menta, ponche de huevo, tofe inglés, guayaba, limonada, regaliz, arce, menta con chip de chocolate, crema de naranja, melocotón, piña colada, piña, ciruela, granada, praliné con nata, regaliz rojo, caramelo de agua salada, fresa con plátano, fresa con kiwi, ponche tropical, tutti frutti, vainilla, o cualquier combinación de los mismos.

5 En una realización de la invención, el comprimido contiene una asociación lipofílica entre un principio activo y un ácido graso, como el ácido oleico.

En una realización de la invención, el comprimido contiene un sistema autoemulsionante que, cuando se hidrata con saliva, al administrarse oralmente forma una emulsión.

10 Debido a la baja solubilidad de ciertos principios activos en fluidos fisiológicos, es una necesidad insatisfecha tener una alta dosis de ciertos principios activos en una forma, que solubilice el principio activo al mezclarse con los fluidos fisiológicos del cuerpo para facilitar la bioabsorción. Para superar la baja biodisponibilidad oral, se han desarrollado varios sistemas de administración de fármacos basados en lípidos y sistemas autoemulsionantes. Se ha demostrado que los sistemas de administración basados en lípidos y, en particular, los sistemas de administración de fármacos autoemulsionables (SEDDS, por sus siglas en inglés) aumentan la solubilidad, la disolución y la biodisponibilidad de muchos principios activos insolubles. Sin embargo, los sistemas de administración basados en lípidos y SEDDS se ven muy limitados por la cantidad de carga de principio activo que se tiene que disolver en la composición del vehículo. Se obtienen mayores concentraciones de principios activos utilizando cosolventes que permiten cargas de hasta el 30 % en casos específicos.

20 Se considera que la formulación de comprimidos orales con SEDDS plantea retos específicos. Por ejemplo, la obtención de una mezcla homogénea que evite variaciones y que permita una administración segura y cómoda. Además, no es necesario comprometer la formulación general de los comprimidos orales que ofrecen comodidad al usuario, algo que suele ocurrir si no se toman precauciones, como en los casos en los que se necesita una carga elevada de principios activos.

25 Particularmente con respecto a los SEDDS, la formulación de la presente invención puede proporcionar algunas ventajas claras, tanto permitiendo una mayor carga de principios activos como ofreciendo, al mismo tiempo, propiedades sensoriales mejoradas de la formulación durante su uso. También están presentes otras ventajas.

30 Cabe destacar que la presencia de SEDDS o, al menos, de un agente autoemulsionante, actúa en sinergia con una mayor generación de saliva. Si bien se observó que el aumento de la generación de saliva distribuía determinados principios activos y asignaba una mayor carga de principios activos a, por ejemplo, las superficies mucosas, se observó que la presencia de SEDDS, o al menos de un agente autoemulsionante, aumentaba aún más la absorción de estos principios activos a través de las superficies orales. En consecuencia, la sinergia entre la presencia de SEDDS, o de al menos un agente autoemulsionante, y el aumento de la generación de saliva según la invención fue una sorpresa para los inventores. En algunas realizaciones, el aumento de la generación de saliva puede dar lugar a una mayor exposición de los principios activos a las superficies mucosas. La presencia de SEDDS puede funcionar para aumentar la afinidad de los principios activos de esta saliva a la mucosa. En particular, de acuerdo con la invención, el potencial del SEDDS para tener una alta carga de principios activos contribuye aún más a la sinergia del comprimido en combinación con una mejor generación de saliva.

40 En el presente contexto, el SEDDS es una forma de dosificación sólida o líquida que contiene una fase oleosa, un tensioactivo y, opcionalmente, un cosurfactante, caracterizado principalmente porque dicha forma de dosificación puede formar espontáneamente una emulsión de aceite en agua en la cavidad oral, o a temperatura ambiente (temperatura corporal, es decir, 37 °C). Cuando un SEDDS penetra en la cavidad oral, se autoemulsiona inicialmente en forma de gotas de emulsión y se dispersa rápidamente por la cavidad oral, con lo que se reduce la irritación causada por el contacto directo del principio activo con la mucosa de la cavidad oral y, por lo tanto, ayuda a los principios activos enmascaradores del sabor. En la cavidad oral se modificará o destruirá la estructura del microparticulado de emulsión. El microparticulado resultante de nivel micrométrico o nanométrico puede penetrar en la membrana mucosa de, por ejemplo, la cavidad oral, mientras que las gotitas de aceite absorbidas entran en la circulación sanguínea. Esto mejora significativamente la biodisponibilidad del principio activo.

En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes y uno o más portadores de aceite.

50 En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes, uno o más portadores de aceite y uno o más solubilizantes.

En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes, uno o más portadores de aceite, uno o más solubilizantes y uno o más disolventes.

55 En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes y uno o más disolventes.

En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes que tienen propiedades emulsionantes y solubilizantes.

En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes que actúan como emulsionante y portador.

5 En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes que actúan como emulsionante, portador y solubilizante.

En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más ácidos grasos, uno o más gliceroles, una o más ceras, uno o más flavonoides y uno o más terpenos.

10 En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante contiene uno o más emulsionantes que tienen un valor HLB de más de 6, preferiblemente entre 8 y 18.

En una realización de la invención, uno o más emulsionantes son seleccionados del grupo que contiene aceite de ricino PEG-35, glicéridos oleílicos PEG-6, glicéridos linoleílicos PEG-6, glicérido caprílico/cáprico PEG-8, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán polioxietileno (20), monoestearato de sorbitán polioxietileno (60), monooleato de sorbitán polioxietileno (80), lauroilpoloxil-32 glicéridos, estearoil polioxil-32 glicéridos, estearato de polioxil-32,

15 mono laurato de propilenglicol, di laurato de propilenglicol, así como mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización de la invención, uno o más emulsionantes contienen aceite de ricino PEG-35.

En una realización de la invención, el portador de aceite se selecciona del grupo que contiene ácidos grasos naturales; triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílico (C8) y cáprico (C10); ésteres de propilenglicol de los ácidos caprílico (C8) y cáprico (C10); mono, di y triglicéridos de, principalmente, ácidos linoleico (C18:2) y oleico (C18:1); ácido graso 18:1 cis-9; ácidos grasos naturales; mono, di y triglicéridos de ácido oleico (C18:1), así como mezclas y combinaciones de los mismos.

20

En una realización de la invención, uno o más disolventes se seleccionan del grupo que contiene poligliceril-3 dioleato, 1,2-propandiol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, éter monoetílico de dietilenglicol, así como mezclas y combinaciones de los mismos.

25

En una realización de la invención, el portador de aceite se selecciona del grupo que contiene aceite de maíz, Labrafac lipófilo WL1349, Labrafac PG, Maisine DC, ácido oleico, aceite de oliva, peceol, así como mezclas y combinaciones de los mismos.

30 En una realización de la invención, uno o más disolventes se seleccionan del grupo que contiene poligliceril-3 dioleato, 1,2-propandiol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, éter monoetílico de dietilenglicol, así como mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización de la invención, uno o más solubilizantes se seleccionan del grupo que contiene lauroilpoloxil-32 glicéridos; estearoil polioxil-32 glicéridos; polioxil-32 estearato; copolímero sintético de óxido de etileno (80) y óxido de propileno (27); copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-polivinilacetato-polietilenglicol; ciclodextrinas alfa, beta o gamma y derivados de las mismas; proteínas de guisantes

35

(globulinas, albúminas, proteínas glutelinas); así como mezclas y combinaciones de las mismas.

En una realización de la invención, el comprimido contiene un principio farmacéutico activo y un sistema autoemulsionante que, al hidratarse con saliva durante la administración oral, forma una emulsión.

En una realización de la invención, el comprimido contiene nicotina y un sistema autoemulsionante que, cuando se hidrata con saliva, al administrarse oralmente forma una emulsión.

40

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido contiene partículas que contienen goma base y, en la que, el comprimido está diseñado para ser masticado en un residuo coherente que contiene componentes insolubles en agua.

En el presente contexto, la aplicación de goma puede invocar un retraso de liberación para los principios activos y esto puede promover, de nuevo, la absorción bucal y de la garganta superior del principio farmacéutico activo cuando este se libera del comprimido oral durante la masticación.

45

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido oral contiene partículas que contienen goma base, y en las que la goma base contiene al menos un 5 % en peso de elastómero.

El uso específico de una proporción relativamente alta de elastómero en la goma base se puede utilizar eficazmente para modificar la liberación de principios activos en términos de tiempo y cantidad, mientras que el elastómero también puede proporcionar una estructura robusta del comprimido, facilitando que se mastique en un residuo coherente que

50

contiene componentes insolubles en agua. Algunos principios activos pueden provocar la desintegración del residuo, mientras que un elastómero puede aumentar la coherencia y compensar los principios activos agresivos.

En una realización de la invención, la goma base contiene al menos un 10 % en peso de elastómero.

En una realización de la invención, la goma base contiene al menos un 15 % en peso de elastómero.

5 En una realización de la invención, la goma base contiene entre un 15 % y un 25 % en peso de elastómero.

En una realización de la invención, la goma base contiene entre un 17 % y un 23 % en peso de elastómero.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido no contiene goma base.

En una realización ventajosa de la invención, la forma de dosificación del comprimido se utiliza para la absorción bucal de principios activos.

10 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido oral está esencialmente compuesto por ingredientes presentes en la naturaleza.

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido oral contiene un edulcorante natural de alta intensidad, como el estevióside.

### ILUSTRACIONES

15 Ahora, la invención se describirá con referencia a los dibujos donde

Las figs. 1a y 1b muestran una realización de la invención;

Las figs. 2a y 2b muestran una versión de dos módulos de una realización de la invención;

Las figs. 3a y 3b muestran una versión de tres módulos de una realización de la invención;

Las figs. 4 y 5 ilustran realizaciones de la invención;

20 La fig. 6 ilustra una versión de dos módulos de una realización de la invención; y donde

La fig. 7 ilustra el efecto a corto y a largo plazo de la salivación obtenida mediante diferentes tipos de alcoholes de azúcar no DC.

25 La fig. 8 ilustra una imagen de microscopio óptico de una sección transversal de una versión de dos módulos de una realización de la invención. La parte derecha del comprimido, indicada con un color ligeramente más oscuro, constituye un primer módulo del comprimido, mientras que la parte izquierda del comprimido, indicada con un color más claro, constituye un segundo módulo del comprimido. En el primer módulo, las partículas de alcohol de azúcar no DC se pueden ver como áreas oscuras y discretas distribuidas uniformemente en el comprimido.

La fig. 9 ilustra una imagen de microscopio óptico de una sección transversal una versión de dos módulos de un comprimido como el que aparece en la fig. 8, pero sin partículas de alcohol de azúcar no DC en el comprimido.

30 La fig. 10 ilustra una imagen de microscopio óptico de una sección transversal de un módulo de una realización de la invención. Las partículas de alcohol de azúcar no DC se pueden ver como áreas oscuras y discretas distribuidas uniformemente en el comprimido.

La fig. 11 ilustra una imagen de microscopio óptico de una sección transversal de una versión de un módulo de un comprimido como la de la fig. 10, pero sin partículas de alcohol de azúcar no DC en el comprimido.

35 La fig. 12 ilustra una imagen de primer plano obtenida con un microscopio electrónico de barrido (SEM) de una sección transversal del primer módulo del comprimido en la fig. 8. La morfología de las partículas de alcohol de azúcar no DC con un tamaño superior a 500  $\mu\text{m}$  se puede observar en detalle, junto con otras partículas como grandes partículas irregulares.

40 La fig. 13 muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM) de una sección transversal del segundo módulo del comprimido de la fig. 8 en la que no hay presentes partículas de alcohol de azúcar no DC.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 En el presente documento, el término «forma de dosificación en comprimido» se refiere a un comprimido como forma de dosificación. En particular, la forma farmacéutica del comprimido se considera un comprimido formado por compresión, es decir, mediante la compresión de una composición de partículas que contiene la población de partículas mencionada. Normalmente, la forma de dosificación en comprimidos también se puede denominar como comprimido. Por consiguiente, la forma de dosificación del comprimido se considera un comprimido «comprimido» formado por una pluralidad de partículas.

El término «peso del comprimido oral» o una expresión similar que signifique lo mismo se define en el presente contexto como el peso del comprimido oral, sin incluir el peso de un recubrimiento exterior, como un recubrimiento duro, un recubrimiento blando y similares.

5 Por «textura» se entiende una medida cualitativa de las propiedades del comprimido oral y de la sensación general en boca experimentada por el usuario durante su uso.

Por lo tanto, el término «textura» abarca magnitudes mensurables como la dureza, así como parámetros más subjetivos relacionados con la sensación experimentada por el usuario.

10 Los términos «liberación sostenida» o «liberación prolongada» se refieren a una liberación prolongada en el tiempo. En el presente documento, los términos «liberación rápida» o «liberación acelerada», o «alta liberación» se refieren a la liberación de un mayor contenido durante un período de tiempo determinado. El término «liberación controlada» se refiere a la liberación de una sustancia a partir de un comprimido oral mediante el uso activo del comprimido oral en la cavidad oral del sujeto, en el que el uso activo controla la cantidad de sustancia liberada.

15 El verbo «contener», tal y como se utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones, se utiliza en su sentido no limitativo para significar que los elementos que siguen a la palabra están incluidos, aunque los elementos no mencionados específicamente no están excluidos. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo indefinido «un», «uno» o «una» no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. Por lo tanto, el artículo indefinido «un», «uno» o «una» suele significar «al menos uno». Además, las palabras «un», «uno» o «una», cuando se utilizan en el presente documento en relación con la palabra compuesto por o contiene, denotan «uno(a) o más».

20 La expresión «uno(a) o más» pretende significar uno, dos, tres o más.

Se entiende que, tal y como se utilizan en el presente documento, los términos «aproximadamente» o «sobre» en referencia a un número, suelen incluir números que entran en un rango del 5 % 10 %, 15 % o 20 % en cualquier dirección (mayor que o menor que) del número, a menos que se indique lo contrario o que sea evidente por el contexto (excepto cuando dicho número sea inferior al 0 % o exceda el 100 % de un valor posible).

25 En el presente contexto, la expresión «población de partículas» se refiere a una población estadística de partículas. La población de partículas se puede caracterizar por una serie de parámetros diferentes, por ejemplo, parámetros estadísticos como la distribución de partículas, el tamaño medio de las partículas, la anchura de la distribución del tamaño de las partículas, etc. La población de partículas puede tener subpoblaciones, como partículas de alcohol de azúcar DC, partículas de alcohol de azúcar no DC o, en algunas realizaciones, partículas que contienen goma base.

30 La expresión «población de partículas» se puede proporcionar en una realización de la invención como una pluralidad de partículas comprimidas y en la que la población de partículas se comprima en un módulo, o se puede referir a una población de partículas en la que algunas de las partículas se comprimen en un módulo, mientras que otras partículas se comprimen en otro módulo.

35 En el presente contexto, el término «áreas no DC» se refiere a pequeños volúmenes o espacios formados durante la formación de comprimidos a partir de las partículas no DC del alcohol de azúcar no DC. Además, cada una de las áreas no DC puede estar compuesta por una única partícula de alcohol de azúcar no DC, o puede contener varias partículas de alcohol de azúcar no DC. Cuando las áreas no DC son distintas, es decir, no difusas, las áreas no DC pueden estar distribuidas uniformemente en el comprimido o, cuando el comprimido contiene dos o más módulos, al menos en un módulo del mismo. En este tipo de realizaciones, cuando las áreas no DC están distribuidas uniformemente en el comprimido, o al menos en un módulo del mismo, las áreas no DC pueden facilitar una generación uniforme de saliva en la boca al masticar.

40

45 El término «partículas de alcohol de azúcar no DC» se refiere a partículas de alcohol de azúcar no directamente comprimibles (no DC). Cabe señalar que los términos «partículas de alcohol de azúcar no DC» y «partículas no DC» se utilizan indistintamente. En el presente contexto, las partículas de alcohol de azúcar no DC se refieren a partículas que, con el fin de obtener las denominadas partículas directamente comprimibles (DC), no han sido preprocesadas por granulación con, por ejemplo, otros alcoholes de azúcar o aglutinantes. En el presente contexto, las partículas de alcohol de azúcar no DC incluyen partículas obtenidas por cristalización seguida de molienda, que no involucra a otros alcoholes de azúcar o aglutinantes. Por lo tanto, las partículas compuestas de alcohol de azúcar se consideran partículas que contienen alcohol de azúcar no DC.

50 El término «partículas de alcohol de azúcar DC» se refiere a partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC). Cabe señalar que los términos «partículas de alcohol de azúcar DC» y «partículas DC» se utilizan indistintamente. Las partículas de alcohol de azúcar DC se pueden obtener, por ejemplo, como partículas de alcoholes de azúcar con grado DC por naturaleza, por ejemplo, sorbitol, o granulando alcohol de azúcar no DC con, por ejemplo, otros alcoholes de azúcar o aglutinantes, con el fin de obtener las denominadas partículas directamente comprimibles (DC). Asimismo, se considera que, en el presente contexto, la granulación de alcohol de azúcar no DC con agua como aglutinante da lugar a «partículas de alcohol de azúcar DC».

55

En el presente contexto, cuando las áreas no DC se denominan «discretas», esto significa que los alcoholes de azúcar no DC no están distribuidos de manera continua, sino que están presentes en las zonas discretas correspondientes a la naturaleza discreta de las partículas de alcohol de azúcar no DC.

5 Cuando se hace referencia a la generación de saliva inducida se observa que esta generación de saliva inducida supera cualquier generación de saliva sin el uso del comprimido de la invención. En particular, en una realización, la generación de saliva inducida supera la generación de saliva cuando se utilizan comprimidos convencionales sin áreas no DC. En ese caso, la generación de saliva inducida se incrementa sobre cualquier generación de saliva asociada con productos convencionales, por ejemplo, mediante la comparación con un comprimido sin partículas de alcohol de azúcar no DC,

10 o con un comprimido en el que las áreas discretas se basan en partículas de alcohol de azúcar DC.

A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a la generación de saliva inducida, la generación de saliva se comprueba utilizando el siguiente método.

15 El sujeto de prueba se abstuvo de comer y beber al menos 30 minutos antes del inicio de cualquier prueba. Inmediatamente antes de introducir el comprimido en la cavidad oral, el sujeto de prueba traga. El sujeto de prueba se abstiene de tragar durante la prueba. Inmediatamente después de introducir el comprimido en la cavidad oral, el sujeto de prueba empieza a masticarlo a una frecuencia de 1 masticación por segundo durante 20 segundos. A continuación, la saliva y los restos del comprimido masticado se mantienen en la boca durante 10 segundos. 30 segundos después de empezar la prueba, el sujeto desecha saliva en un vaso de plástico, que se pesa. La saliva también se desecha a los 90 segundos del inicio de la masticación, a los 180 segundos del inicio de la masticación, a los 300 segundos del inicio de la masticación, a los 420 segundos del inicio de la masticación y a los 600 segundos del inicio de la masticación. En todo momento, el sujeto de prueba realiza el menor movimiento posible y se abstiene de tragar.

20 Tal y como se utiliza en el presente documento, el término «comprimido de desintegración oral» u «ODT» (por sus siglas en inglés) se refiere a un comprimido tal y como lo entiende una persona experta en la industria de los comprimidos ODT, es decir, una forma de dosificación sólida que se desintegra rápidamente (en cuestión de segundos) sin agua cuando se coloca en la lengua.

25 En el presente documento, el término «tamaño de partícula» se refiere al tamaño medio de partícula determinado de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1 cuando se utiliza el método de prueba 2.9.38 de estimación de la distribución del tamaño de partícula por tamizado analítico, a menos que se mencione específicamente lo contrario.

30 El término «partícula» o una expresión similar tiene por objeto designar una composición única y discreta de materia sólida, como un gránulo o elementos individuales en polvo, que tiene un tamaño determinado que se puede desviar considerablemente.

35 Tal y como se utiliza en el presente documento, el término «principio activo» se refiere a una sustancia que es biológicamente activa y que tiene un efecto fisiológico en el cuerpo humano, en beneficio del cuerpo humano o de una parte del mismo. Los principios activos incluyen principios farmacéuticos activos, pero también otras sustancias activas como los nutracéuticos.

Un «agente autoemulsionante» es un agente que formará una emulsión cuando se le presente una fase alternativa con un requisito mínimo de energía. Por el contrario, un agente emulsionante, a diferencia de un agente autoemulsionante, es aquel que requiere energía adicional para formar una emulsión.

40 En el presente contexto, el término «liberación» se refiere a la sustancia liberada de la matriz hidrosoluble. En algunas realizaciones, el proceso de liberación de una sustancia corresponde a la disolución de la sustancia en la saliva. Si no se indica lo contrario, el término «liberación», en el presente contexto, se refiere a la prueba en condiciones «in vivo». En el presente contexto, en tanto en cuanto no se indique lo contrario, cuando se mastica el comprimido, por condiciones «in vivo» se entiende que las muestras se mastican con una frecuencia de 60 masticaciones por minuto durante un cierto periodo de tiempo en un panel de prueba de 8 personas. Estas personas de prueba se abstienen de comer y beber al menos 30 minutos antes del inicio de cualquier prueba. Las personas de prueba son personas sanas designadas de manera objetiva de acuerdo con los requisitos especificados.

45 En el presente contexto, el término «convertirse en líquido» significa que el comprimido se desintegra y los fragmentos o partículas del comprimido quedan suspendidos o disueltos en la saliva, percibidos como líquido por una persona de prueba de acuerdo con el procedimiento de prueba de generación inducida de saliva.

50 En el presente contexto, «crujiente», «crunch», «crujido» o expresiones similares, cuando se utilizan en relación con la prueba de resistencia máxima de un comprimido, tienen el mismo significado.

55 Por los términos «goma base insoluble en agua» o «goma base», o «matriz de goma base», o expresiones similares, se entienden los ingredientes principalmente insolubles en agua, así como los ingredientes hidrófobos de la goma base. La «goma base» puede contener polímeros de goma base y plastificantes, ceras, emulsionantes, grasas y/o rellenos.

En el presente documento, el término «absorción bucal» se refiere a una sustancia que, para entrar en el torrente sanguíneo, se difunde a través de la mucosa oral desde la cavidad oral.

En el presente documento, el término «mucosa oral» se refiere a la membrana mucosa de la cavidad oral, es decir, de la boca.

5 En lo sucesivo, las materias primas se referirán a las partículas mezcladas que se comprimirán en un comprimido de acuerdo con las realizaciones de la invención, a menos que se indique lo contrario.

En la siguiente descripción se explica cómo se puede fabricar el comprimido de la invención y se ofrecen más detalles sobre lo que se puede añadir a la composición de la invención.

10 Normalmente, el proceso de fabricación del comprimido inventivo se puede realizar en una sola prensa de comprimidos, como en una prensa de comprimidos rotativa. No obstante, en determinadas circunstancias, puede resultar ventajoso utilizar una prensa de comprimidos independiente.

Preferentemente, el punzón superior es convexo, ya que esto que confiere a la cara superior del comprimido prensado una forma cóncava.

15 Por supuesto, se debe tener en cuenta que la forma de los punzones puede variar en función de la forma deseada del comprimido.

En algunas realizaciones de la invención, el prensado de los comprimidos se lleva a cabo con una fuerza de 20 a 50 kN.

Las materias primas importantes del comprimido de la invención son partículas de alcohol de azúcar no DC en combinación con partículas de alcohol de azúcar DC.

20 Las partículas de alcohol de azúcar no DC se refieren a los alcoholes de azúcar conocidos en la industria como directamente comprimibles (DC).

Las partículas de alcohol de azúcar no DC se refieren a alcoholes de azúcar conocidos en la industria como no directamente comprimibles (no DC).

25 De acuerdo con una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se caracterizan mejor por ser del tipo no directamente comprimibles (no DC). El uso de alcoholes de azúcar no DC en comparación con los alcoholes de azúcar directamente comprimibles (DC) aplicados convencionalmente ha mostrado efectos importantes en lo que respecta a la percepción del vehículo de administración por parte del usuario al masticar. Esto se puede deber, en parte, al tamaño algo mayor del alcohol de azúcar no DC, en comparación con el alcohol de azúcar DC, pero también puede ser el resultado de un alto contenido de alcohol de azúcar en las partículas individuales aplicadas para la compresión. Los alcoholes de azúcar DC, que por razones obvias se comercializan y aplican con fines de compresión, no resultan en un efecto de salivación y en una sensación en boca tan mejorados.

30 Cabe señalar que la terminología no DC se entiende fácilmente en el ámbito de la tecnología. Los proveedores de alcohol de azúcar proporcionan una orientación clara al usuario en cuanto a la capacidad de uso en relación con la compresión de comprimidos.

35 A este respecto, se entiende por partícula no DC una partícula no recomendada expresamente por el proveedor para la compresión. Entre los ejemplos de eritritol de grado no DC se incluye el eritritol Zerose (TM) 16952F suministrado por Cargill. Otros ejemplos de partículas de alcohol de azúcar no DC incluyen el xilitol no DC, como Xivia C de Dupont, el isomalt no DC, como Isomalt GS de Beneo Paltinit, manitol no DC, como Pearlitol de Roquette, maltitol no DC como Maltisorb. P200 de Roquette. Algunos ejemplos de grado directamente comprimible (DC) de eritritol son Zerose<sup>TM</sup> DC 16966, también suministrado por Cargill. Otros ejemplos de alcoholes de azúcar DC incluyen las partículas de sorbitol suministradas como, por ejemplo, Neosorb® P 300 DC de Roquette, partículas de manitol suministradas como, por ejemplo, Pearlitol® 300DC o Pearlitol 200 SD de Roquette, maltitol suministrado como, por ejemplo, SweetPearl® P 300 DC, xilitol suministrado como, por ejemplo, Xylisorb® 200 DC o Xylitab de Dupont.

40 Los alcoholes de azúcar no directamente comprimibles (no DC) pueden incluir grados no DC de xilitol, grados no DC de eritritol, grados no DC de manitol, grados no DC de maltitol, grados no DC de lactitol, grados no DC de isomalt u otros grados no DC adecuados de alcoholes de azúcar.

Los alcoholes de azúcar directamente comprimibles (DC) pueden incluir el sorbitol, que es DC por naturaleza, grados DC de xilitol, grados DC de eritritol, grados DC de manitol, grados DC de maltitol, grados DC de lactitol, isomalt u otros grados DC adecuados de alcoholes de azúcar.

50 La presente invención se beneficia de una sinergia entre las partículas de alcohol de azúcar no DC y las partículas de alcohol de azúcar DC. Los alcoholes de azúcar DC pueden ser, por ejemplo, sorbitol, que es directamente comprimible por naturaleza, u otros alcoholes de azúcares que han sido preprocesados, por ejemplo, mediante granulación con un aglutinante adecuado, a fin de obtener partículas que, al comprimirse, pueden encapsular las partículas de alcohol de

azúcar no DC en un comprimido mecánicamente estable. Al mismo tiempo, las partículas de alcohol sirven como un medio para la salivación, algo que es a la vez atractivo para el usuario y que también sirve para el propósito de disolver las partículas de alcohol de azúcar DC cuando el comprimido se mastica lo más rápido posible.

De acuerdo con realizaciones de la invención, se pueden añadir sabores o principios

5 activos encapsulados a la mezcla final de materias primas antes de la compresión.

Entre los diferentes métodos de encapsulación de sabores o principios activos, teniendo en cuenta que ambos se pueden referir a sabores o principios activos mezclados en las materias primas que se van a comprimir en el comprimido, se pueden incluir, por ejemplo, el secado por pulverización, el enfriamiento por pulverización, el recubrimiento de película, la coascervación, el método de doble emulsión (tecnología de extrusión) o el prilado.

10 Entre los materiales que se pueden utilizar para los métodos de encapsulación antes mencionados se incluyen, por ejemplo, gelatina, proteína de trigo, proteína de soja, caseinato de sodio, caseína, goma arábiga, almidón mod., almidones hidrolizados (maltodextrinas), alginatos, pectina, carreegenano, goma xantana, goma de haba *Locus*, quitosano, cera de abejas, cera de candelilla, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, zeína y/o sacarosa.

15 Preferiblemente, estos ingredientes se deben añadir después de cualquier calentamiento o mezcla significativa. En otras palabras, los principios activos se deberían añadir, preferiblemente, inmediatamente antes de la compresión del comprimido final.

Si se aplica la presente invención en relación con el chicle, la adición de principios activos se puede mezclar cuidadosamente, inmediatamente antes de la compresión final del comprimido, con granulados de goma base premezclados e ingredientes adicionales, como los ingredientes estipulados por las presentes reivindicaciones.

20 En el caso de los principios activos enumerados a continuación, cabe señalar que cualquier principio activo no apto para la absorción a través de la mucosa oral se considera un principio activo adicional y opcional.

En una realización, el comprimido contiene una sustancia farmacéutica, cosmética o biológicamente activa. Entre los ejemplos de tales sustancias activas, una lista exhaustiva de las cuales se encuentra, por ejemplo, en WO 00/25598, que se incorpora aquí a modo de referencia, se incluyen fármacos, suplementos dietéticos, agentes antisépticos, agentes de ajuste del pH, agentes antibacilo y sustancias para el cuidado o tratamiento de la cavidad oral y los dientes, como el peróxido de hidrógeno y compuestos capaces de liberar urea durante la masticación. Entre los ejemplos de sustancias activas útiles en la forma de antisépticos, se incluyen sales y derivados de guanidina y biguanidina (por ejemplo, diacetato de clorhexidina), así como los siguientes tipos de sustancias con solubilidad limitada en agua: compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, ceramina, cloroxilenol, cristal violeta, cloramina), aldehídos (por ejemplo, paraformaldehído), derivados de la dequalina, polinoxilina, fenoles (por ejemplo, timol, p-chloro), fenoles (por ejemplo, timol, p-cloro). p. ej., timol, p-clorofenol, cresol), hexaclorofeno, compuestos de anilida salicilica, triclosán, halógenos (yodo, yodóforos, cloroamina, sales de ácido diclorocianúrico), alcoholes (alcohol 3,4 diclorobencílico, alcohol bencílico, fenoxietanol, feniletanol), véase también Martindale, *The Extra Pharmaceuticals*, p. ej. paraformaldehído. también Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 28ª edición, páginas 547-578; sales metálicas, complejos y compuestos con solubilidad limitada en agua, como las sales de aluminio (por ejemplo, el sulfato de aluminio y potasio  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ) y las sales, complejos y compuestos de boro, bario, estroncio, hierro, calcio, zinc (acetato de zinc, cloruro de zinc, gluconato de zinc), cobre (cloruro de cobre, sulfato de cobre), plomo, plata, magnesio, sodio, potasio, litio, molibdeno y vanadio deberían estar incluidos; otras composiciones para el cuidado de la boca y los dientes: por ejemplo, sales, complejos y compuestos que contengan flúor (como fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, aminofluoruros, fluoruro de estaño), fosfatos, carbonatos y selenio. Puede encontrar más sustancias activas en *J. Dent. Res.* Vol. 28 Núm. 2, páginas 160-171, 1949.

Los ejemplos de sustancias activas en la forma de agentes que ajustan el pH en la cavidad oral incluyen: ácidos, como ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, o sales de los mismos, o sales de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fosfórico y ácido glutárico y bases aceptables, como carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, sulfatos u óxidos de sodio, potasio, amonio, magnesio o calcio, especialmente magnesio y calcio.

Los principios activos pueden contener los compuestos mencionados a continuación o sus derivados, aunque sin limitación: acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, buprenorfina, bromhexina, celcoxib, codeína, difenhidramina, diclofenaco, etoricoxib, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, lumiracoxib, morfina, naproxeno, oxidodona, parecoxib, piroxicam, pseudoefedrina, rofecoxib, tenoxicam, tramadol, valdecocoxib, carbonato de calcio, magaldrate, disulfiram, bupropion, nicotina, azitromicina, claritromicina, clotrimazol, eritromicina, tetraciclina, granisetron, ondansetrón, prometazina, tropisetron, bromfeniramina, ceterizina, leco-ceterizina, clorociclizina, clorfeniramina, clorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, fenofenadina, guaifenesina, loratidina, desloratidina, feniltoloxamina, prometazina, piridamina, terfenadina, troxerutina, metildopa, metilfenidato, cloruro de benzalcon, cloruro, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpirida, clorhexidina, ecabet-sodio, haloperidol, alopurinol, colchinina, teofilina, propanolol, prednisolona, prednisona, fluoruro, urea, actot, glibenclamida, glipizida, metformina, miglitol, repaglinida, rosiglitazona, apomorfin, cialis, sildenafil, vardenafilo, difenoxilato, simeticona, cimetidina, famotidina, ranitidina, ratinidina, cuczina, loratadina, aspirina, benzocaína, dextrometorfano, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, cisaprida, domperidona, metoclopramida,

5 aciclovir, dioctilsulfosucc., fenoltaleína, almotriptán, eletriptán, ergotamina, migea, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, sales de aluminio, sales de calcio, sales de hierro, sales de ag, sales de zinc, anfotericina b, clorhexidina, miconazol, triamcinolonacetona, melatonina, fenobarbital, cafeína, benzodiazepina, hidroxizina, meprobamato, fenotiazina, buclizina, brometazina, cinnarizina, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrato, buflomedil, anfetamina, cafeína, efedrina, orlistat, fenilefedrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, sibutramina, ketoconazol, nitroglicerina, nistatina, progesterona, testosterona, vitamina b12, vitamina c, vitamina a, vitamina d, vitamina e, pilocarpina, aluminaminoacetato, cimetidina, esomeprazol, famotidina, lansoprazol, óxido de magnesio, nizatida y/o ratinidina.

10 La invención es adecuada para la liberación aumentada o acelerada de agentes activos seleccionados entre el grupo de suplementos dietéticos, composiciones orales y dentales, agentes antisépticos, agentes de ajuste del pH, agentes antitabaco, edulcorantes, saborizantes, agentes aromatizantes o fármacos. A continuación se describen algunos de ellos.

15 Los agentes activos que se van a utilizar en relación con la presente invención pueden ser cualquier sustancia que se desee liberar del comprimido. Los agentes activos, para los que se desea una velocidad de liberación controlada y/o acelerada, son principalmente sustancias con una solubilidad en agua limitada, normalmente inferior a 10 g/ 100 mL, incluidas las sustancias que son totalmente insolubles en agua. Algunos ejemplos son medicamentos, suplementos dietéticos, composiciones orales, agentes antitabaco, edulcorantes altamente potentes, agentes de ajuste del pH, aromatizantes, etc.

Otros principios activos son, por ejemplo, paracetamol, benzocaína, cinarizina,

20 mentol, carvona, cafeína, clorhexidina-di-acetato, clorhidrato de ciclizina, 1,8- cineol, nandrolona, miconazol, mystatine, fluoruro de sodio, nicotina, cloruro de cetilpiridinio, otros compuestos de amonio cuaternario, vitamina E, vitamina A, vitamina D, glibenclamida o sus derivados, progesterona, ácido acetilsalicílico, dimenhidrato, ciclizina, metronidazol, hidrógeno carbonato sódico, los componentes activos del ginkgo, los componentes activos del propóleo, los componentes activos del ginseng, la metadona, el aceite de menta, la salicilamida, la hidrocortisona o el astemizol.

25 Ejemplos de agentes activos en forma de complementos alimenticios son, por ejemplo, las sales y compuestos que tienen el efecto nutritivo de la vitamina B2 (riboflavina), B12, ácido fólico, ácido fólico, niacina, biotina, glicerofosfatos poco solubles, los aminoácidos, las vitaminas A, D, E y K, los minerales en forma de sales, complejos y compuestos que contengan calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, yodo, manganeso, cromo, selenio, molibdeno, potasio, sodio o cobalto.

30 Además, se hace referencia a listas de nutricionistas aceptadas por las autoridades de diferentes países como, por ejemplo, el código de Reglamentos Federales de EE.UU., Título 21, secciones 182.5013.182 5997 y 182.8013-182.8997.

35 Ejemplos de agentes activos en forma de antisépticos son, por ejemplo, sales y compuestos de guanidina y biguanidina (por ejemplo, diacetato de clorhexidina), así como los siguientes tipos de sustancias con solubilidad limitada en agua: compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, ceramina, cloroxilenol, cristal violeta, cloramina), aldehídos (por ejemplo, paraformaldehído), compuestos de la dequalina, polinoxilina, fenoles (por ejemplo, timol, p-cloro), fenoles (por ejemplo, timol, p-cloro). p. ej., timol, paraclorofenol, cresol), hexaclorofeno, compuestos de anilida salicilica, triclosán, halógenos (yodo, yodóforos, cloroamina, sales de ácido diclorocianúrico), alcoholes (alcohol 3,4 diclorobencílico, alcohol bencílico, fenoxietanol, feniletanol), véase también Martindale, The Extra Pharmaceuticals, p. ej. paraformaldehído. también Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28ª edición, páginas 547-578; sales metálicas, complejos y compuestos con solubilidad limitada en agua, como las sales de aluminio (por ejemplo,

40 sulfato de aluminio y potasio  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ) y también sales, complejos y compuestos de boro, bario, estroncio, hierro, calcio, zinc (acetato de zinc, cloruro de zinc, gluconato de zinc), cobre (cloruro de cobre, sulfato de cobre), plomo, plata, magnesio, sodio, potasio, litio, molibdeno y vanadio; otras composiciones para el cuidado de la boca y los dientes: por ejemplo, sales, complejos y compuestos que contengan flúor (como fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, aminofluor, fluoruro de estaño), fosfatos, carbonatos y selenio.

45 Véase además J. Dent.Res. Vol. 28 Núm. 2, páginas 160-171, 1949, donde se menciona una amplia gama de compuestos sometidos a pruebas.

50 Entre los ejemplos de agentes activos en forma de agentes que ajustan el pH en la cavidad oral se incluyen, por ejemplo: ácidos aceptables, como ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico o sales de los mismos o sales de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fosfórico y ácido glutárico y bases aceptables, como carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, sulfatos u óxidos de sodio, potasio, amonio, magnesio o calcio, especialmente magnesio y calcio.

Entre los ejemplos de agentes activos en forma de agentes antitabaco se incluyen, por ejemplo: la nicotina, el polvo de tabaco o las sales de plata, por ejemplo, el acetato de plata, el carbonato de plata y el nitrato de plata.

55 Otros ejemplos de agentes activos son los medicamentos de cualquier tipo.

Entre los ejemplos de agentes activos en forma de medicamentos se incluyen la cafeína, ácido salicílico, amida salicílica y sustancias afines (ácido acetilsalicílico, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio), paracetamol, sales de pentazocina (clorhidrato de pentazocina y pentazocinelactato), clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de codeína y fosfato de codeína, morfina y sales de morfina (clorhidrato, sulfato, tartrato), clorhidrato de metadona, cetobemidona y sales de cetobemidona (clorhidrato), betabloqueantes, (propranolol), antagonistas del calcio, clorhidrato de verapamilo, nifedipina, así como las sustancias y sales adecuadas de las mismas mencionadas en Farm. Int., Nov.85, páginas 267-271, Barney H. Hunter y Robert L. Talbert, nitroglicerina, tetranitrato de eritritilo, estriquina y sus sales, lidocaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de etorfina, atropina, insulina, enzimas (por ejemplo, papaína, tripsina, amiloglucosidasa, glucosa oxidasa, estreptoquinasa, estreptodornasa, dextranasa, alfa amilasa), polipéptidos (oxitocina, gonadorelina, (LH.RH)), acetato de desmopresina (DDAVP), hidrocloreuro de isoxsuprina, compuestos de ergotamina, cloroquina (fosfato, sulfato), isosorbida, demoxitocina, heparina.

Otros principios activos son el beta-lupeol, Letigen®, citrato de sildenafil y sus derivados.

Otros ejemplos de principios activos incluyen productos dentales como la carbamida, fosfopéptido de caseína CPP, clorhexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, hexetidina, cloruro de estroncio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, ingredientes que contienen flúor, fluoruros, fluoruro de sodio, fluoruro de aluminio.

Otros ejemplos de principios activos incluyen fluoruro de amonio, fluoruro de calcio, fluoruro de estaño, otros ingredientes que contienen flúor fluorosilicato de amonio, fluorosilicato de potasio, fluorosilicato de sodio, monofluorofosfato de amonio,

monofluorofosfato de calcio, monofluorofosfato de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de octadecil amonio, dihidrofluoruro de estearil trihidroxietil propilendiamina, dihidrofluoruro.

Entre otros ejemplos de principios activos se incluyen las vitaminas. Entre las vitaminas se incluyen las siguientes: A, B1, B2, B6, B12, ácido folínico, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, biotina, C, D, E, K. Minerales: calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, yodo, manganeso, cromo, selenio, molibdeno. Entre otros principios activos se incluyen: Q10®, enzimas. Medicamentos naturales como el Ginkgo Biloba, jengibre y aceite de pescado.

Entre otros ejemplos de principios activos se incluyen los medicamentos para la migraña como los antagonistas de la serotonina: sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán; medicamentos contra las náuseas como la ciclizina, cinnarizina, dimenhidramina, difenhidrinato; medicamentos para la fiebre del heno como cetirizina, loratidina, medicamentos para aliviar el dolor como el buprenorfin, tramadol, medicamentos para enfermedades orales como miconazol, anfotericina b, triamcinolonacetona; y los medicamentos cisaprid, domperidon y metoclopramid. En una realización preferida, la invención se refiere a la liberación de Nicotina y sus sales.

En una realización ventajosa de la invención, el principio activo se selecciona entre principios activos para la garganta, seleccionados entre acetilcisteína, ambroxol, amilmetacresol, benzocaína, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bromhexina, cetirizina, cetilpiridinio, clorhexidina, hidrobromuro de dextrometorfano, alcohol 2,4-diclorobencílico, succinato de doxilamina, aceite de eucalipto, flurbiprofeno, glicerina, hexilresorcinol, lidocaína, mentol, mirra, paracetamol, pectina, aceite de menta, fenol, fenilefrina, povidona yodada, pseudoefedrina, ranitidina, simeticona, docusato sódico, menta verde, zinc o cualquier combinación de los mismos; principios activos para el tracto gastrointestinal seleccionados entre alginato, atenolol, aspirina (ácido acetilsalicílico), ampicilina, aminosalicilatos, ácido cítrico anhidro, aspirina, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bupropión, cafeína, calcio, carbonato cálcico, cetirizina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, desloratadina, dexlansoprazol, difenhidramina HCl, difenhidramina citrato, dimenhidrinato, docusato eritromicina, dopamina,

esomeprazol, famotidina, fexofenadina HCl, guaifenesina, hidrotalcita, ibuprofeno, ketoprofeno, enzima lactasa, lansoprazol, loratadina, lorcaserina, loperamida, loperamida HCl, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, melatonina, metanfetamina HCl, metoclopramida, metronidazol, montelukast, micostatina, naltrexona, naproxeno, naproxeno sódico, nizatidina, omeprazol, ondansetrón, orlistat, pantoprazol, paracetamol (acetaminofeno), pectina, fentermina HCl, polypodium leucotomos, prednisolona, prednisona, progesterona, propranolol, bromuro de propantelina, pseudoefedrina HCl, fentermina, rabeprazol, ranitidina, roflumilast, escopoloamina butilhidróxido, simeticona, sodio, bicarbonato sódico, docusato sódico, sumatriptán, testosterona, tetraciclina, topiramato, vitamina A, vitamina B, vitamina B12, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D y vitamina E, vitamina K, o cualquier combinación de las mismas, y principios activos de absorción bucal seleccionados entre atenolol, baclofeno, cafeína, carvedilol, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, propionato de fluticasona, maleato, desmopresina, hidrocloreuro de diltiazem, succinato de doxilamina, micostatina, nicotina, nifedipino, nitroglicerina, omeprazol, ondansetrón, oximetazolina HCl, oxitocina, fenilefrina, piroxicam, prednisona, propranolol, sulfato de salbutamol, hidróxido de butilo de escopoloamina, sumatriptán, triamcinolonacetona, así como cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, los ésteres de ácidos grasos de sacarosa también se pueden utilizar para aumentar la liberación de edulcorantes, incluidos, por ejemplo, los denominados edulcorantes altamente potentes como, por ejemplo, sacarina, ciclamato, aspartamo, taumatina, dihidrocalconas, esteviósido, glicirricina o sales o compuestos de los mismos. Para aumentar la liberación de edulcorante es preferible que los ácidos grasos de sacarosa tengan un contenido de palmitato de al menos el 40 %, o de al menos el 50 %.

Quando se incluye goma base en la formulación, los alcoholes de azúcar suelen constituir entre el 5 y el 95 % en peso del comprimido, más habitualmente entre el 20 y el 80 % en peso, así como del 30 al 70 % o del 30 al 60 % en peso del comprimido.

5 En una realización de la invención de este tipo, el comprimido puede contener, además de los alcoholes de azúcar ya descritos, materiales seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes a granel, saborizantes, aglutinantes secos, auxiliares para la formación de comprimidos, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, potenciadores de la absorción, tampones, edulcorantes de alta intensidad, suavizantes, colorantes, o cualquier combinación de los mismos.

10 Los alcoholes de azúcar adecuados representan desde aproximadamente el 40 a aproximadamente el 99,9 % en peso del comprimido, así como del 80 a aproximadamente el 99 % en peso del comprimido.

15 Los edulcorantes artificiales de alta intensidad también se pueden utilizar solos o en combinación con los edulcorantes antes mencionados. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos son, entre otros, la sucralosa, el aspartamo, las sales de acesulfamo, el alitamo, la sacarina y sus sales, el ácido ciclámico y sus sales, la glicirricina, las dihidrochalconas, la taumatina, la monelina, el esteviósido (edulcorante de intensidad natural) y similares, solos o combinados. Para proporcionar una percepción más duradera del sabor y el dulzor, puede ser conveniente encapsular o controlar de otro modo la liberación de al menos una parte de los edulcorantes artificiales. Para conseguir las características de liberación deseadas se pueden utilizar técnicas como la granulación húmeda, la granulación con cera, el secado por pulverización, el enfriamiento por pulverización, el recubrimiento de lecho fluido, la conservación, la encapsulación en células de levadura y la extrusión de fibras. La encapsulación de los edulcorantes también se puede realizar utilizando otro componente del comprimido, como un compuesto resinoso.

20 El nivel de uso del edulcorante artificial variará considerablemente y dependerá de factores como la potencia del edulcorante, la tasa de liberación, el dulzor deseado del producto, así como el nivel y tipo de saborizante utilizado y las consideraciones de coste. Por lo tanto, el nivel activo de edulcorante artificial puede variar desde aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 8 % en peso (preferentemente desde aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 8 % en peso). Cuando se incluyen portadores utilizados para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente mayor. En la formulación del comprimido se pueden utilizar combinaciones de edulcorantes con azúcar y sin azúcar.

25 De acuerdo con la invención, un comprimido puede, si se desea, incluir uno o más materiales de relleno/texturizantes, incluidos, por ejemplo, magnesio y carbonato de calcio, sulfato sódico, piedra caliza molida, compuestos de silicato como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, fosfatos mono, di y tricalcio, polímeros de celulosa y combinaciones de los mismos.

30 De acuerdo con una realización de la invención, las figs. 1a y 1b ilustran una versión de un comprimido oral. La fig. 1a muestra el comprimido oral desde un lateral y la fig. 1b muestra el comprimido desde arriba.

35 La composición y la forma en la que se fabrica o se puede fabricar el comprimido se describen en otra parte de la solicitud, mientras que los detalles relativos a la estructura y el funcionamiento de este comprimido también se indican y explican con mayor detalle con referencia a las fig. 4 y 5.

De acuerdo con una realización de la invención, las figs. 2a y 2b ilustran una versión de dos módulos de un comprimido oral. La fig. 2a muestra el comprimido oral desde un lateral y la fig. 2b muestra el comprimido desde arriba.

La composición y la forma de fabricación del comprimido se describen en otra parte de la aplicación.

40 Los detalles relativos a la estructura y funcionamiento de este comprimido también se indican y explican con mayor detalle en las figs. 4, 5 y 6.

45 Con esta ilustración se pretende dar un ejemplo de una forma física, que puede ser aplicable dentro del ámbito de la invención. También se pretende ilustrar cómo se entiende y aplica el término «un módulo» a lo largo de la descripción, es decir, que un módulo se refiere a una población de una pluralidad de partículas y que las partículas se han comprimido para formar un módulo. El término módulo se aplica para indicar que un módulo contiene una población de partículas comprimidas y otro módulo contiene otra población de partículas comprimidas. En el presente contexto, por población de partículas se entiende una pluralidad de partículas. Por lo tanto, una partícula singular no se considera un módulo en ningún caso.

50 Normalmente, aunque no necesariamente, los módulos son distinguibles por el ojo humano, en particular si los compuestos aplicados en los diferentes módulos están formados por una población de partículas o mezclas de partículas de diferente color.

55 El comprimido oral 20 consta de un módulo superior 21 y de un módulo inferior 22. Por consiguiente, los módulos, aquí en forma de capas, son físicamente distintos y cada uno contiene una población de partículas que ha sido comprimida. Por lo general, la población de los diferentes módulos, 21 y 22 puede ser diferente para muchos propósitos. Como ejemplos se incluyen el uso para la concepción visual, para fines mecánicos, por ejemplo, para

proporcionar fuerza, para fines médicos y, por supuesto, también para maximizar el efecto deseado del alcohol de azúcar no DC contenido en el comprimido.

5 En una realización preferida, la mayor parte de los alcoholes de azúcar no DC aplicados se encuentran en el módulo superior 21, mientras que el módulo inferior 22 está compuesto principalmente por componentes DC, es decir, por componentes como alcoholes de azúcar, cargas, sabores, colores, etc., que normalmente se utilizan para la compresión directa. En realizaciones de la invención, un primer módulo, en este caso el módulo inferior 22, se puede considerar y aplicarse como un módulo de soporte que apoya a otro módulo, en este caso el módulo superior 21. La ventaja de esta división en el diseño de las propiedades es que el módulo que contiene las partículas de alcohol de azúcar no DC puede contener cantidades sustanciales de partículas de alcohol de azúcar no DC, incluso a pesar del hecho de que la propia resistencia mecánica de los módulos está sustancialmente debilitada, ya que la resistencia estructural de los módulos de soporte se puede diseñar para garantizar que la resistencia estructural global del comprimido sea suficiente para obtener la friabilidad y el aspecto deseados del comprimido. Este enfoque de diseño multimodular es incluso más interesante, ya que los comprimidos diseñados según este principio se benefician, en términos de desintegración y disolución de la matriz del comprimido durante la masticación del comprimido, del mayor efecto de salivación obtenido del alto contenido aplicado de partículas de alcohol de azúcar no DC en el módulo relativamente débil.

De acuerdo con una realización de la invención, las figs. 3a y 3b ilustran una versión de tres módulos de un comprimido oral. La fig. 3a muestra el comprimido oral desde un lateral y la fig. 3b muestra el comprimido desde arriba.

El comprimido ilustrado 30 contiene un módulo superior 31, un módulo intermedio 33 y un módulo inferior 32.

20 El módulo superior 31 puede, tal y como se ha explicado en relación con el módulo superior de las figs. 2a y 2b, estar formado por una población de partículas que contenga una cantidad efectiva de partículas de alcohol de azúcar no DC. La capa intermedia puede contener otras partículas de alcohol de azúcar no DC y/o un principio activo deseado.

25 El módulo inferior 32 puede contener cantidades sustanciales de partículas DC como alcohol(es) de azúcar, rellenos, algún aglutinante y otros ingredientes pertinentes que permitan al módulo inferior 32 formar un soporte estructural para al menos el módulo superior 31.

La fig. 4 ilustra una parte 40 de una sección transversal de uno de los comprimidos orales de las figs. 1-3. Por consiguiente, la parte del comprimido oral, ilustrada en la fig. 4, puede corresponder a una vista de una parte de las capas superiores 21 o 31, o de una parte del comprimido 1.

30 Dentro del alcance de la invención, dicha parte 40 de un comprimido puede contener al menos dos tipos diferentes de partículas, a saber, partículas de alcohol de azúcar no DC 41 y partículas DC 42. Los alcoholes de azúcar no DC preferidos, pero sin limitación, son el eritritol no DC y el xilitol no DC, ya que estos alcoholes de azúcar no DC han demostrado ser eficaces para obtener el efecto deseado. Aunque están indicadas en las figuras con la misma expresión gráfica, las partículas no DC 41 ilustradas pueden contener, por supuesto, partículas de alcohol de azúcar no DC del mismo tipo, pero también pueden contener una mezcla de dos o más partículas de alcohol de azúcar no DC.

35 Dentro del módulo especificado, las partículas se distribuyen uniformemente entre una pluralidad de partículas DC 42. Aunque están indicadas en las figuras como partículas del mismo tipo, las partículas DC 42 pueden incluir diferentes tipos de partículas de alcohol de azúcar DC, partículas de sabor, aglutinantes, etc. La intención de la figura es ilustrar que, en la práctica, las partículas de alcohol de azúcar 41 no DC se deben distribuir homogéneamente entre las partículas DC 42 en el comprimido oral 40 final. Podría no ser suficiente que las partículas no DC y las partículas DC se mezclen homogéneamente en alguna fase durante la preparación del proceso de formación de comprimidos. Preferentemente, con el fin de promover el efecto deseado y obtener un comprimido mecánicamente estable, la mezcla homogénea se debe mantener en el comprimido oral final 40. Mediante una salivación ventajosa y aumentada durante la masticación de un comprimido se puede obtener otro efecto ventajoso de las partículas de alcohol de azúcar no DC distribuidas uniformemente.

40 En la práctica, definir la comprensión y la concepción de la distribución homogénea de las partículas de alcohol de azúcar no DC en el módulo pertinente del comprimido puede ser muy complicado, ya que la supervisión y control de dichas definiciones durante el procesamiento del comprimido son tareas muy difíciles. No obstante, sí se ha podido establecer un proceso a escala industrial, en el que se puede establecer la mezcla que contiene las cantidades sustanciales de alcohol(es) de azúcar no DC a lo largo de todo el proceso, hasta el comprimido final. Por ejemplo, dicho proceso se puede validar mediante la fabricación de prueba de una secuencia de comprimidos en la que se determine la variación del contenido de alcohol de azúcar no DC de los comprimidos fabricados.

45 Cabe señalar que las partículas 41 no DC forman pequeñas subáreas o subespacios en el comprimido oral final o el módulo correspondiente del comprimido final, por ejemplo, los módulos superiores 21 y 31. En otras partes de la presente solicitud, estas subáreas se denominan áreas no DC discretas y pueden estar formadas por partículas individuales no DC o por grupos muy pequeños de estas partículas no DC. Por lo tanto, estas áreas no DC discretas están destinadas a estar contenidas en una matriz formada por partículas de alcohol de azúcar DC u otras partículas DC.

5 En la presente realización, en las áreas no DC las partículas 41 de alcohol de azúcar no DC están incluidas en cantidades sustanciales en el comprimido y, desde una perspectiva mecánica, están soportadas y contenidas por las partículas 42 DC. Juntas forman una matriz que, al masticarse, puede poner las partículas 41 de alcohol de azúcar no DC en contacto con la cavidad oral y promover la salivación. Junto con la estructura mecánica relativamente débil del módulo o comprimido que contiene las partículas de alcohol de azúcar no DC, la salivación promovida induce una ruptura rápida del comprimido y, por lo tanto, empuja a las partículas no DC para que entren en contacto con la cavidad oral de una forma completamente diferente a la de los comprimidos hechos de partículas de alcohol de azúcar DC, como el eritritol granulado o xilitol.

10 De esta manera, en comparación con los comprimidos convencionales, las áreas no DC pueden inducir la generación de saliva al masticar el comprimido, y también pueden inducir y promover una disolución muy rápida y agradable de la matriz del comprimido.

15 Siempre que el principio activo como tal no interfiera significativamente con otros compuestos, los principios activos pueden estar presentes como partículas tanto DC como no DC. Si los principios activos son partículas no DC, la cantidad se debe mantener lo suficientemente baja como para garantizar la estabilidad mecánica del comprimido o de los módulos o, alternativamente, se debe compensar con partículas DC o aglutinantes relevantes. Cabe señalar que se debe tener en cuenta que dicha compensación se debe considerar cuidadosamente, ya que puede comprometer tanto el efecto de salivación como la textura/sensación en boca durante la masticación.

20 La fig. 5 ilustra una parte de una sección transversal de uno de los comprimidos orales de las figs. 1-3. Por lo tanto, la parte del comprimido oral, ilustrada en la fig. 5, puede corresponder a una vista de una parte de los módulos superiores 21 o 31, o del comprimido 1.

En lo que respecta a los componentes aplicados, la parte del comprimido ilustrada en la fig. 5 puede corresponder en gran medida a la realización descrita anteriormente de la fig. 4, aunque ahora la parte del comprimido contiene partículas no DC de mayor tamaño 51, que contienen en una compresión de partículas de partículas DC 52.

25 La intención de la presente fig. 5 es simplemente indicar que, en particular, las partículas de alcohol de azúcar no DC pueden ser de mayor tamaño que las partículas DC. En este contexto también se señala que el uso de partículas de alcohol de azúcar no DC de mayor tamaño puede, de hecho, aumentar la salivación obtenida o el efecto deseado.

30 De acuerdo con una realización de la invención, la fig. 6 ilustra una transición particular en un comprimido 60 con dos módulos adyacentes. La parte actualmente ilustrada de dicho comprimido se puede referir, por ejemplo, a la transición entre los módulos 21 y 22 del comprimido 20, tal y como se ve en la fig. 2a. El comprimido 60 contiene partículas de alcohol de azúcar no DC 61, así como partículas DC 62 en un módulo y otro módulo que contiene partículas DC 63. Aquí, la comprensión de un módulo es fácilmente concebible, ya que la población de partículas de alcohol de azúcar no DC 61 y de partículas DC 62 forma un módulo, mientras que la población de partículas DC 63 forma otro módulo. A menudo, dependiendo de las circunstancias específicas, las composiciones del azúcar DC 62 y las partículas de alcohol de azúcar DC 63 pueden ser diferentes.

35 De nuevo, en relación con la fig. 5 y la fig. 6, los principios activos pueden estar presentes como partículas DC y como partículas no DC, siempre que el principio activo como tal no interfiera significativamente con otros compuestos. Si los principios activos son partículas no DC, la cantidad se debe mantener lo suficientemente baja como para garantizar la estabilidad mecánica del comprimido o de los módulos o, alternativamente, se debe compensar con partículas DC o aglutinantes relevantes. Cabe señalar que se debe tener en cuenta que dicha compensación se debe considerar cuidadosamente, ya que puede comprometer tanto el efecto de salivación como la textura/sensación en boca durante la masticación.

40 Las partículas que contienen goma base también pueden estar presentes como partículas no DC y DC, aunque las partículas DC que contienen goma base son preferibles a las partículas que no contienen goma base. Tal y como se ilustra en la fig. 6, cuando se aplican partículas que contienen goma estas partículas se incluyen preferentemente, aunque no necesariamente, en un módulo de soporte como partículas DC 63, por ejemplo, mezcladas con partículas de alcohol de azúcar 63.

50 Todos los módulos ilustrados anteriormente están diseñados como capas. Se hace hincapié en que, dentro del alcance de la invención, podrían ser aplicables otras formas de módulos. Ejemplos no limitativos son los módulos con forma de esfera, diamante, óvalo, cono, etc. Por supuesto, todas las formas pertinentes se deben adaptar al proceso de formación de comprimidos de acuerdo con las medidas conocidas en la industria.

**EJEMPLOS**

**PARTE A: Ejemplos 1- 21x. Preparación de comprimidos bicapa**

<b>Primera capa</b>	Ej1x	Ej2x	Ej3x	Ej4x	Ej5x	Ej6x	Ej7x
<b>(% en peso)</b>							

ES 2 952 632 T3

Eritritol no DC	50	50	50	50	50	50	50
Isomalt DC	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75
Sabor	4	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1
Aglutinante HPC	1	1	1	1	1	1	1
<b>Segunda capa</b> <b>(% en peso) incluyendo</b> <b>ACT</b>							
Maltitol DC	93,75	94,55	94,749	89,75	94,74	94,25	94,25
Sabor	4	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1
<b>ACT</b>							
Clorfeniramina	1	-	-	-	-	-	-
Nicotina	-	0,2	-	-	-	-	-
Oxitocina	-	-	0,001	-	-	-	-
Prednisona	-	-	-	5	-	-	-
Desmopresina	-	-	-	-	0,01	-	-
Difenhidramina	-	-	-	-	-	0,5	
Clorhidrato de bencidamina	-	-	-	-	-	-	0,5

Tabla 1x - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa que contienen principios activos. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa correspondiente del comprimido.

<b>Primera capa</b> <b>(% en peso)</b>	Ej8x	Ej9x	Ej10x	Ej11x	Ej12x	Ej13x	Ej14x
Eritritol no DC	50	50	50	50	50	50	50
Isomalt DC	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75
Sabor	4	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1
Aglutinante HPC	1	1	1	1	1	1	1
<b>Segunda capa</b>							

ES 2 952 632 T3

<b>(% en peso) incluyendo ACT</b>							
Maltitol DC	93,75	94,55	94,749	89,75	94,74	94,25	94,25
Sabor	4	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1
<b>ACT</b>							
Clorfeniramina	1	-	-	-	-	-	-
Nicotina	-	0,2	-	-	-	-	-
Oxitocina	-	-	0,001	-	-	-	-
Prednisona	-	-	-	5	-	-	-
Desmopresina	-	-	-	-	0,01	-	-
Difenhidramina	-	-	-	-	-	0,5	
Clorhidrato de bencidamina	-	-	-	-	-	-	0,5

Tabla 2x - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa que contienen principios activos. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa correspondiente del comprimido.

<b>Primera capa</b>	Ej15x	Ej16x	Ej17x	Ej18x	Ej19x	Ej20x	Ej21x
<b>(% en peso)</b>							
Eritritol no DC	50	50	50	50	50	50	50
Isomalt DC	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75
Sabor	4	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1
Aglutinante HPC	1	1	1	1	1	1	1
<b>Segunda capa</b>							
<b>(% en peso) incluyendo ACT</b>							
Maltitol DC	93,75	94,55	94,749	89,75	94,74	94,25	94,25
Sabor	4	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1
<b>ACT</b>							
Clorfeniramina	1	-	-	-	-	-	-

Nicotina	-	0,2	-	-	-	-	-
Oxitocina	-	-	0,001	-	-	-	-
Prednisona	-	-	-	5	-	-	-
Desmopresina	-	-	-	-	0,01	-	-
Difenhidramina	-	-	-	-	-	0,5	-
Clorhidrato de bencidamina	-	-	-	-	-	-	0,5

Tabla 3x - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa que contienen principios activos. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa correspondiente del comprimido.

5 Cada una de las composiciones indicadas en las Tablas 1-3x anteriores se procesa en comprimidos bicapa correspondientes con composiciones como las descritas en los ejemplos 1-21x.

Para cada ejemplo 1-21x, las materias primas se tamizaron con un tamiz de 1600 micras y, a continuación, se pesaron en la cantidad adecuada según las composiciones de ejemplo de las Tablas 1- 3x.

Para cada capa, las cantidades pesadas se añaden a un mezclador Turbula en un recipiente de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 5 minutos. El MgSt se añadió después de 4 minutos de mezcla.

10 Se observa que, en todos los ejemplos, el principio activo ACT está presente en la segunda capa. Cabe señalar que los siete principios activos bucales ejemplificados no son en modo alguno limitativos y que es posible administrar los principios activos a través de la primera capa. La forma mostrada de administrar el principio activo a través de la segunda capa, es decir, la capa que no contiene el alcohol de azúcar no DC, representa un diseño muy ventajoso en términos del efecto técnico deseado. Asimismo, se observa que cada comprimido también puede contener más de un principio activo y, asimismo, se observa que los diferentes principios activos en ese caso pueden estar distribuidos en diferentes capas. Cabe señalar que también se pueden aplicar más de dos capas dentro del ámbito de la invención, y un diseño ventajoso, por ejemplo, puede incluir dos capas, una primera y una segunda capa, tal y como se especifica en el presente documento, pero ahora añadidas con una capa intermedia que contiene uno de los principios activos aplicados. También se debe tener en cuenta que el término capa en relación con la presente realización se puede denominar módulo en otras partes de la presente solicitud. En términos de principios activos, se observa que algunos principios activos se pueden aplicar ventajosamente en un comprimido que no es multimodular.

A continuación, las mezclas se convierten en comprimidos con una Piccola RIVA DC-SC-041-2 o una Fette 3090i.

25 Los moldes aplicados tienen secciones transversales circulares con diámetros de 16 mm y están huecos para producir comprimidos cóncavos y/o curvos. Evidentemente, dentro del alcance de la invención, se pueden aplicar otros tamaños y formas de molde.

Los comprimidos resultantes según los ejemplos 1- 21x se obtienen a continuación mediante la formación de comprimidos con una fuerza de presión adecuada.

30 Para cada comprimido de los ejemplos 1-21x, la segunda capa, tal y como se indica en la tabla anterior, se prensa inicialmente a una primera presión relativamente baja. A continuación, la composición mezclada de la denominada primera capa se introduce en el molde y se comprime un comprimido final de dos capas a una presión superior a la aplicada sobre la primera capa, produciendo así comprimidos finales bicapa de acuerdo con los Ejemplos 1-21x. Cabe destacar que los comprimidos finales bicapa de los ejemplos 1- 21x son comprimidos de 1,8 gramos, así como que la primera capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos, mientras que la segunda capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos.

35 A continuación se ofrece una especificación de los compuestos relevantes aplicados en los ejemplos explicados anteriormente.

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

Xilitol DC: Xylitab 200 de Dupont

40 Isomalt DC: Isomalt DC 101 de Beneo Paltinit

Maltitol DC: Sweetpearl 300 DC de Roquette

Los Ejemplos 1-21x bicapa anteriores se evaluaron según la resistencia mecánica y se evaluó la salivación importante, tal y como se explica con referencia a la fig. 7.

Se observó que el uso de maltitol DC, xilitol DC e isomalt DC en la segunda capa se consideraba suficiente y un medio atractivo para transportar los principios activos respectivos desde una perspectiva mecánica. Esto es importante debido al hecho de que la alta carga de alcohol de azúcar no DC en la primera capa debilitará la primera capa.

En cuanto al efecto de salivación, se observa que se promueve la deglutibilidad mediante el uso de los alcoholes de azúcar no DC. Para muchos usuarios, la deglución de un comprimido oral que contiene un principio activo es difícil o imposible, y la administración prevista del principio activo en cuestión se considera extremadamente difícil. También se observa que los comprimidos de fusión rápida suelen ser igual de difíciles y desagradables para un usuario. Los presentes comprimidos masticables aumentan la capacidad de un usuario para obtener el beneficio del principio activo, ya que el comprimido oral de la invención promueve la salivación hasta un grado que hace que el usuario pueda aceptar tragar el principio activo cuando el comprimido se mastica y el principio activo está en la boca. La motivación para tragar el comprimido oral masticado aumenta considerablemente con el uso del alcohol de azúcar no DC. Como los principios activos elegidos en la actualidad están destinados a una absorción bucal, los comprimidos masticables pueden favorecer la salivación y la absorción bucal.

Algo que incluso es más importante que lo anterior es que, debido al aumento de salivación obtenido, y también a la mejora de la sensación en boca/enmascaramiento del sabor sin molestar al usuario, el tiempo de almacenamiento en la mucosa se puede prolongar. Un tiempo de almacenamiento prolongado en la boca aumenta la absorción, en particular si la matriz del comprimido se disuelve rápidamente.

Además, la rápida disolución de la matriz del comprimido que contiene los principios activos hace que estos estén disponibles más rápidamente para su absorción, mientras que al mismo tiempo se obtiene un mejor enmascaramiento del sabor de los edulcorantes y sabores convencionales.

Además, se cree que el aglutinante HPC aplicado en las presentes realizaciones también interactúa como mucoadhesivo y, por lo tanto, promueve la absorción bucal.

La fig. 7 ilustra una medición del efecto de salivación relacionado con el Ejemplo 7x antes mencionado en diferentes variantes, en las que, de acuerdo con el Ejemplo 7x, se han aplicado diferentes alcoholes de azúcar no DC en un comprimido, sin principio activo, y en los que el alcohol de azúcar no DC se ha intercambiado con alternativas al eritritol no DC aplicado en el Ejemplo 7x. El sorbitol se aplica como una referencia representativa del alcohol de azúcar DC.

ISX1 se refiere a una variante de xilitol no DC del Ejemplo 7x con la misma cantidad de alcohol de azúcar no DC;

ISX2 se refiere a una variante de sorbitol no granulado del Ejemplo 7x, con la misma cantidad de alcohol de azúcar no DC;

ISX3 se refiere a un isomalt no DC correspondiente al Ejemplo 7x, con la misma cantidad de alcohol no DC;

ISX4 se refiere a un eritritol no DC correspondiente al Ejemplo 7x;

ISX5 se refiere a una variante de manitol no DC del Ejemplo 7x con la misma cantidad de alcohol de azúcar no DC; y

ISX6 se refiere a una variante de maltitol no DC del Ejemplo 7x con la misma cantidad de alcohol de azúcar no DC.

La generación de saliva medida con referencia a la fig. 7 y los ejemplos asociados se define en la descripción como una definición con referencia al método de medición.

Los resultados de la generación de saliva medida se ilustran en la fig. 7, donde la generación de saliva se mide en gramos en función del tiempo (minutos).

Cabe destacar que la generación de saliva de todos los alcoholes de azúcar no DC es impresionante al principio, pero también se observa que la generación de saliva con el tiempo no deja de ser asombrosa en relación con ISX4, es decir, el ejemplo 16 de eritritol no DC. Por consiguiente, se observa que el efecto de salivación aumenta mucho tiempo después de que la mayor parte del comprimido a base de eritritol no DC se haya tragado o recogido durante la medición.

**PARTE B: Ejemplos 1-38. Preparación de comprimidos bicapa**

Materia prima (% en peso)	Ej1	Ej2	Ej3	Ej4	Ej5	Ej6
<b>Primera capa</b>						
Xilitol no DC	50	-	-	-	-	-

ES 2 952 632 T3

Sorbitol*	-	50	-	-	-	-
Isomalt no DC	-	-	50	-	-	-
Eritritol no DC	-	-	-	50	-	-
Manitol no DC	-	-	-	-	50	-
Maltitol no DC	-	-	-	-	-	50
Isomalt DC	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75	43,75
Sabor	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1
Aglutinante HPC	1	1	1	1	1	1
Resistencia al crujido [N]*	160	<350	190	142	90	174
Friabilidad	0,74	0,25	0,63	1,30	1,45	1,00

Tabla 1A - Composiciones de comprimidos orales para la primera capa de comprimidos bicapa que contienen variantes de alcoholes de azúcar no DC. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*Limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350N. \*\*sorbitol no granulado.

5

Materia prima (% en peso)	Ej7	Ej8	Ej9	Ej10	Ej11	Ej12
<b>Primera capa</b>						
Xilitol no DC	50	-	-	-	-	-
Sorbitol*	-	50	-	-	-	-
Isomalt no DC	-	-	50	-	-	-
Eritritol no DC	-	-	-	50	-	-
Manitol no DC	-	-	-	-	50	-
Maltitol no DC	-	-	-	-	-	50
Sorbitol	44,25	44,25	44,25	44,25	44,25	44,25
Sabor	4	4	4	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1
Aglutinante HPC	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Resistencia al crujido [N]*	190	<350	270	170	120	210
Friabilidad	0,65	0,12	0,87	1,13	1,25	0,88

Tabla 1B - Composiciones de comprimidos orales para la primera capa de comprimidos bicapa que contienen variantes de alcoholes de azúcar no DC. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido.

\*Limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350N. \*\*sorbitol no granulado.

<b>Materia prima</b> <b>(% en peso)</b> <b>Segunda capa</b>	<b>Ej1-12</b>	<b>Ej13-14</b>	<b>Ej25-36</b>
Maltitol DC	94,75	-	-
Xilitol DC	-	94,75	-
Isomalt DC	-	-	94,75
Sabor	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1

5

Tabla 2 - Composiciones de comprimidos orales para la segunda capa de los comprimidos bicapa. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido.

<b>Materia prima</b> <b>(% en peso)</b> <b>Primera capa</b>	<b>Ej37</b>	<b>Ej38</b>
Eritritol no DC	50	50
Isomalt DC	43,75	43,75
Sabor	4	4
HIS	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1
Aglutinante HPC	1	1
<b>Materia prima</b> <b>(% en peso)</b> <b>Segunda capa</b>	<b>Ej37</b>	<b>Ej38</b>
Eritritol DC	94,75	-
Manitol DC	-	94,75
Sabor	4	4
HIS	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1
Resistencia al crujido [N]*	140	182
Friabilidad	1,25	1,68

*Tabla 3 - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa que contienen variantes de alcoholes de azúcar DC. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido.*

*\*Limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350N.*

### Flujo del proceso

- 5 Cada una de las composiciones indicadas en las Tablas 1A y 1B y 2 anteriores se procesan en comprimidos bicapa con composiciones como las descritas en los ejemplos 1-12, 13-24 y 36. En otras palabras, los ejemplos 1-12 son comprimidos bicapa con una primera capa, de acuerdo con las Tablas 1A y 1B, mientras que la segunda capa se basa principalmente en maltitol DC. En los ejemplos 13-24, la segunda capa se basa principalmente en xilitol DC. En los ejemplos 25- 36, la segunda capa se basa principalmente en isomalt DC, tal y como se muestra en la Tabla 2.
- 10 La composición de la Tabla 3 se procesa igualmente en comprimidos bicapa correspondientes de cada una de las composiciones indicadas en los ejemplos 37 y 38.
- Para cada ejemplo 1-38, las materias primas se tamizan con un tamiz de 1600 micras y, a continuación, se pesan en la cantidad adecuada según las composiciones de ejemplo de las tablas 1A a 3.
- 15 A continuación, las cantidades pesadas se añaden a una mezcladora Turbula en un recipiente de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 5 minutos. El MgSt se añadió después de 4 minutos de mezcla.
- A continuación, las mezclas se convierten en comprimidos con una Piccola RIVA DC-SC-041-2 o una Fette 3090i.
- Los moldes aplicados tienen secciones transversales circulares con diámetros de 16 mm y están huecos para producir comprimidos cóncavos y/o curvos. Evidentemente, dentro del alcance de la invención, se pueden aplicar otros tamaños y formas de molde.
- 20 Los comprimidos resultantes según los ejemplos 1-38 se obtienen a continuación mediante la formación de comprimidos con una fuerza de presión adecuada.
- Para cada comprimido de los ejemplos 1-38, la segunda capa, tal y como se describe en la Tabla 2, y la denominada segunda capa en la Tabla 3, se prensa inicialmente a una primera presión relativamente baja. La composición mezclada de la denominada primera capa, es decir, las composiciones de las Tablas 1A y 1B, y la primera capa de la Tabla 3, se introduce en el molde y se comprime un comprimido final bicapa a una presión mayor que la aplicada a las primeras capas, produciendo así comprimidos finales bicapa, de acuerdo con los Ejemplos 1-38. Se observa que los comprimidos finales bicapa de los ejemplos 1-38 son comprimidos de 1,8 gramos, así como que la primera capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos, mientras que la segunda capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos.
- 25 A continuación se ofrece una especificación de los compuestos relevantes aplicados en los ejemplos explicados anteriormente.
- 30 HPC: hidroxipropilcelulosa. KluCel Nutra D de Ashland  
 Xilitol no DC: Xivia C de Dupont  
 Sorbitol no granulado de PharmSorbidex de Cargill  
 Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit
- 35 Manitol no DC: Pearlitol de Roquette  
 Maltitol no DC: Maltisorb. P200 de Roquette  
 Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill  
 Eritritol DC: Zerose 16966 de Cargill  
 Xilitol DC: Xylitab 200 de Dupont
- 40 Isomalt DC: Isomalt DC 1 de Beneo Paltinit  
 Manitol DC: Pearlitol SD200 de Roquette  
 Maltitol DC: Sweetpearl 300 DC de Roquette

### Ejemplos 39-41

<b>Materia prima (% en peso)</b>	<b>Ej39</b>	<b>Ej40</b>	<b>Ej41</b>
<b>Primera capa</b>			
Isomalt DC	45	35	-
Eritritol no DC	48,75	43,75	48,75
CaCO3 DC	-	15	45
Sabor	4	4	4
HIS	0,25	0,25	0,25
Estearato de magnesio	1	1	1
Aglutinante HPC	1	1	1

Tabla 3B - Composiciones para comprimidos orales de 1,8 gramos. Las cantidades se indican en % en peso del comprimido.

5 Todos los ingredientes se recibieron en forma de polvo.

Isomalt DC: Isomalt DC 1 de Beneo Paltinit

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

CaCO3 DC: Scoralite 97 PVP de Scora

10 **Flujo del proceso**

Para cada uno de los ejemplos 39-41, las materias primas se tamizan con un tamiz de 1600 micras y, a continuación, se pesan en la cantidad adecuada según las composiciones de la Tabla 3B.

Para cada ejemplo, las cantidades pesadas se añaden a una mezcladora Turbula en un recipiente de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 4 minutos. Una vez hecho esto se añade estearato de magnesio y se mezcla durante un minuto más.

15

Los comprimidos resultantes según los ejemplos 39-41 se obtienen a continuación mediante la formación de comprimidos con las mezclas, con una Piccola RIVA DC-SC-041-2. También se puede aplicar una Fette 3090i.

**Evaluación**

Ej	Experiencia sensorial total Buena/Aceptable(Acep.)/Mala	Adecuada Comprimido masticable de disolución rápida	Efecto aguado inicial 1-5 1 bajo 5 alto
13	Acep.	Masticación inicial un poco dura, se desintegra con sensación crujiente, muchas partículas grandes durante mucho tiempo	4
14	Mala	Masticación dura inaceptable - no masticable o completamente disoluble en los primeros 30 segundos.	2

15	Mala	Muy duro y difícil de desintegrar.  Aumenta la saliva, pero con muchas partículas grandes no disueltas durante los primeros 30 seg.	3
16	Buena	Comprimido crujiente agradable de rápida disolución	5
17	Mala	Masticación inicial blanda, sensación diferente en boca.  Sensación pegajosa.  No se disuelve lo suficientemente rápido ni proporciona un efecto aguado agradable	2
18	Mala	Masticación inicial dura.  Muy desmenuzable y sensación arenosa.  Generación de salivación, pero sensación de líquido arenoso	4

Tabla 3C Evaluación sensorial de los ejemplos 13-18.

Los Ejemplos bicapa 13-18 anteriores fueron evaluados por un panel de prueba de acuerdo con tres parámetros.

5 Dos de los parámetros eran la idoneidad como comprimido masticable y un parámetro era el efecto aguado percibido. Debido a la naturaleza más compleja de un comprimido bicapa, se evaluaron otros dos parámetros, a saber, la resistencia al crujido y la friabilidad.

10 En primer lugar, se observó que el efecto aguado se consideraba relativamente alto en los ejemplos 13, 15, 16 y 18, es decir, los ejemplos a base de xilitol no DC, isomalt no DC, eritritol no DC y maltitol no DC. El efecto aguado se considera representativo o igual al efecto de salivación descrito en otro lugar.

El panel de prueba indicó claramente que el proceso general de masticación y la sensación en boca no fueron menos que impresionantes en relación con el Ejemplo 16 a base de Eritritol no DC. También se observó que el panel de prueba identificó el xilitol no DC del ejemplo 13 y el maltitol no DC del ejemplo 18 como poseedores de un impresionante efecto aguado en comparación con el ejemplo a base de sorbitol.

15 Como complemento a la evaluación sensorial, se midió la resistencia al crujido y la friabilidad, y se indicó en los ejemplos 13-24, es decir, con referencia a un comprimido bicapa con una primera capa, tal y como se indica en la Tabla 1A y la Tabla 1B, y una segunda capa basada principalmente en xilitol DC, tal y como se indica en la Tabla 2.

La resistencia al crujido se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.8. utilizando un probador de resistencia farmacéutica al crujido, modelo de Pharma Test, tipo PTB 311.

20 La friabilidad se midió de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7. Esto se hizo utilizando un probador farmacéutico de friabilidad PTF 10E de Pharma Test.

La fig. 7 ilustra una medición del efecto de salivación relacionado con los Ejemplos 13-18 antes mencionados, en los que se han aplicado diferentes alcoholes de azúcar no DC. El sorbitol se aplica como referencia, como alcohol de azúcar DC representativo.

25 ISX1 se refiere al ejemplo 13 de xilitol no DC;

ISX2 se refiere al ejemplo 14 de sorbitol;

ISX3 se refiere al ejemplo 15 de isomaltitol no DC;

ISX4 se refiere al ejemplo 16 de eritritol no DC;

ISX5 se refiere al ejemplo 17 de manitol no DC; y

ISX6 se refiere al ejemplo 18 de maltitol no DC.

5 La generación de saliva medida con referencia a la fig. 7 y los ejemplos asociados se define en la descripción como una definición con referencia al método de medición.

Los resultados de la generación de saliva medida se ilustran en la fig. 7, donde la generación de saliva se mide en gramos en función del tiempo (minutos).

10 Cabe señalar que la generación de saliva de todos los alcoholes de azúcar no DC es impresionante al principio, pero también se observa que la generación de saliva con el tiempo no deja de ser asombrosa en relación con ISX4, es decir, el ejemplo 16 de eritritol no DC. Por consiguiente, se observa que el efecto de salivación aumenta mucho tiempo después de que la mayor parte del comprimido a base de eritritol no DC se haya tragado o recogido durante la medición. También se observa que el efecto de salivación inicial percibido relativamente bajo del ejemplo 14, es decir, el ejemplo a base de sorbitol, confirma la evaluación sensorial antes mencionada.

#### Ejemplos 42-43. Preparación de comprimidos bicapa con un comprimido ODT

<b>Materia prima</b>	<b>Ej42</b>	<b>Ej43</b>
<b>(% en peso)</b>		
<b>Primera capa</b>		
Eritritol no DC	50	50
Isomalt DC	-	44,75
Pearlitol Flash**	44,75	-
Sabor	2	2
HIS	0,25	0,25
Estearato de magnesio	2	2
Aglutinante HPC	1	1
<b>Materia prima</b>	<b>Ej42</b>	<b>Ej43</b>
<b>(% en peso) Segunda capa</b>		
Pearlitol Flash**	-	98,8
Xilitol DC	98,8	-
Sabor	1	1
HIS	0,2	0,2
Estearato de magnesio	1	1

15

20 *Tabla 4 - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa en los que la capa contiene Pearlitol Flash es una capa ODT. La proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa correspondiente del comprimido. Pearlitol Flash\*\* es una marca comercial de Roquette y es un compuesto que combina robustez con rápida desintegración, y que contiene manitol y almidón, específicamente desarrollado para*

*propiedades desintegradoras, fundiéndose instantáneamente en la boca en una textura cremosa y ligeramente dulce.*

#### Ejemplos 44-46 Preparación con diferentes niveles de alcohol de azúcar no DC

<b>Materia prima</b> <b>(% en peso)</b> <b>Primera capa</b>	<b>Ej43B</b>
Eritritol no DC	55
Isomalt DC	34,75
Sabor	4
HIS	0,25
Estearato de magnesio	1
Aglutinante HPC	5
<b>Materia prima</b> <b>(% en peso) Segunda capa</b>	<b>Ej43B</b>
Manitol DC	85
Celulosa microcristalina (MCC)	5
Aglutinante CrosPovidona	8
Sabor	1
HIS	1

5 *Tabla 4B - Composición de comprimidos orales para comprimidos bicapa en los que la capa 2 es una capa ODT. La relación entre la capa 1 y la capa 2 es de 75:25. El peso del comprimido es de 1,2 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,90 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,30 g. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. Se observó que la capa ODT se desintegraba en 60 segundos.*

<b>Materia prima</b> <b>(% en peso)</b> <b>Primera capa</b>	<b>Ej44</b>	<b>Ej45</b>	<b>Ej46</b>
Eritritol no DC	5	50	82
Isomalt DC	90,8	43,8	9,8
Sabor	3	3	3
HIS	0,2	0,2	0,2
Aglutinante HPC	1	3	5
<b>Materia prima</b> <b>(% en peso) Segunda capa</b>	<b>Ej44</b>	<b>Ej45</b>	<b>Ej46</b>
Xilitol DC	91,9	91,9	91,9
CaCO <sub>3</sub> DC	5	5	5

Sabor	3	3	3
HIS	0,1	0,1	0,1
Resistencia al crujido [N]*	140	100	55
Friabilidad	0,70	1,98	5,8

5 *Tabla 5 - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa. La proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*Limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350N.*

#### Ejemplos 47-50 Preparación con diferentes niveles de alcohol de azúcar no DC

<b>Materia prima (% en peso) Primera capa</b>	<b>Ej47</b>	<b>Ej48</b>	<b>Ej49</b>	<b>Ej50</b>
Eritritol DC	0	20	30	50
Eritritol no DC	50	30	20	0
Isomalt DC	43,8	43,8	43,8	43,8
Sabor	3	3	3	3
HIS	0,2	0,2	0,2	0,2
Aglutinante HPC	3	3	3	3
<b>Materia prima (% en peso) Segunda capa</b>	<b>Ej47</b>	<b>Ej48</b>	<b>Ej49</b>	<b>Ej50</b>
Xilitol DC	91,9	91,9	91,9	91,9
CaCO3 DC	5	5	5	5
Sabor	3	3	3	3
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1
Resistencia al crujido [N]*	77	97	109	133
Friabilidad	2,01	0,73	0,53	0,45

10 *Tabla 6 Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa. La proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*Limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350N.*

#### Flujo del proceso

15 Cada una de las composiciones indicadas en las Tablas 4, 4B, 5 y 6 se procesa en comprimidos bicapa con composiciones como las descritas en los ejemplos 42-50 y 43B.

Para cada ejemplo 42-50 y 43B, las materias primas se tamizan con un tamiz de 1600 micras y, a continuación, se pesan en la cantidad adecuada de acuerdo con las composiciones de los ejemplos.

A continuación, las cantidades pesadas se añaden a una mezcladora Turbula en un recipiente de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 5 minutos. En su caso, se añadió estearato de magnesio después de 4 minutos de mezcla.

A continuación, las mezclas se convierten en comprimidos con una Piccola RIVA DC-SC-041-2 o una Fette 3090i.

- 5 Los moldes aplicados tienen secciones transversales circulares con diámetros de 16 mm y están huecos para producir comprimidos cóncavos y/o curvos. Evidentemente, dentro del alcance de la invención, se pueden aplicar otros tamaños y formas de molde.

A continuación se obtienen los comprimidos resultantes de acuerdo con los ejemplos 42-50 y 43B mediante la formación de comprimidos con una fuerza de presión adecuada.

- 10 Para cada comprimido de los ejemplos 44-50, la segunda capa se prensa inicialmente a una primera presión relativamente baja. A continuación, la composición mezclada de la denominada primera capa se introduce en el molde y, a continuación, un comprimido final bicapa se comprime a una presión superior a la aplicada sobre las primeras capas, produciendo así los comprimidos finales bicapa de acuerdo con los ejemplos 44-50. En los ejemplos 42-43 y 43B, la primera capa se prensa inicialmente a una primera presión relativamente baja. La composición mezclada de la denominada segunda capa se introduce entonces en el molde y un comprimido bicapa final se comprime a una presión superior a la aplicada sobre las primeras capas, produciendo así comprimidos bicapa finales de acuerdo con los Ejemplos 42-43 y 43B.

- 20 Cabe señalar que los comprimidos finales bicapa de los ejemplos 42-43 son comprimidos de 1,5 gramos y la proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g.

Cabe destacar que los comprimidos finales bicapa del ejemplo 43B son comprimidos de 1,2 gramos, y que la proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 75:25. El peso del comprimido es de 1,2 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,90 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,30 g.

- 25 Cabe destacar que los comprimidos finales bicapa de los ejemplos 44-50 son comprimidos de 1,5 gramos, y que la proporción entre la capa 1 y la capa 2 es 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g.

A continuación se ofrece una especificación de los compuestos relevantes aplicados en los ejemplos explicados anteriormente.

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

- 30 Xilitol no DC: Xivia C de Dupont

Sorbitol no granulado de PharmSorbidex de Cargill

Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

Manitol no DC: Pearlitol de Roquette

Maltitol no DC: Maltisorb. P200 de Roquette

- 35 Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

Eritritol DC - Zerose 16966 de Cargill

Xilitol DC: Xylitab 200 de Dupont

Isomalt DC: Isomalt DC 101 de Beneo Paltinit

Manitol DC: Pearlitol SD200 de Roquette

- 40 Maltitol DC: Sweetpearl 300 DC de Roquette

CaCO<sub>3</sub> DC: Scoralite 97 PVP de Scora

Pearlitol Flash es una marca comercial de Roquette

Celulosa microcristalina (MCC): Avicel PH-105 de FMC

CrosPovidona: Kollidon CL-SF de BASF

- 45 **Configuración de la prueba**

Los ejemplos bicapa 42-50 y 43B anteriores fueron evaluados por un panel de prueba con respecto al efecto aguado, en una configuración de evaluación de tiempo-intensidad. El efecto aguado es el efecto aguado percibido por el panel de prueba, es decir, la impresión general de efecto aguado después de la administración oral y del inicio de la prueba.

5 La configuración de la prueba estaba compuesta por 8 personas en un panel de prueba con 2 repeticiones de cada variante. Cada una de las personas de prueba eran individuos sanos designados sobre una base objetiva de acuerdo con los requisitos especificados. El análisis sensorial se realizó de acuerdo con la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba conformes a la norma ISO 8589. El resultado es una media de los resultados de los 8 individuos durante 2 repeticiones, lo que da un total de 16 mediciones de cada variante.

10 Antes de empezar esta prueba se indicó a los 8 individuos de prueba que tragarán saliva y no se permitió que tragarán saliva durante la misma. Los individuos de la prueba masticaron las muestras con una frecuencia de unas 60 masticaciones por minuto. Transcurridos 60 segundos, la saliva generada se recogía y se anotaba su peso. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagaba la cavidad oral con agua y se dejaba un intervalo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Cada muestra fue probada dos veces por cada participante en la prueba. Por lo tanto, se generaron un total de 16 resultados de prueba para cada muestra. A cada individuo se le permitió probar 6 muestras en una serie de pruebas. Se respetó un intervalo mínimo de 30 minutos entre cada serie de pruebas.

Los individuos de la prueba indicaron la intensidad del efecto aguado en una escala de 0 a 10, donde 10 indica el mayor efecto aguado. El efecto aguado se mide en función del tiempo en segundos.

Se observó que las capas ODT de los Ejemplos 42, 43 y 43B se desintegraban en segundos, como en 90 segundos o menos.

20 Debido a la naturaleza más compleja de un comprimido bicapa, se evaluaron otros dos parámetros, a saber, la resistencia al crujido y la friabilidad. Se midieron la resistencia al crujido y la friabilidad y se indicaron en los Ejemplos 44-50.

La resistencia al crujido se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.8. utilizando un probador de resistencia farmacéutica al crujido, modelo de Pharma Test, tipo PTB 311.

25 La friabilidad se mide según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7. mediante el uso de un probador de friabilidad farmacéutica PTF E de Pharma Test.

**Efecto aguado**

Efecto aguado	Ej44	Ej45	Ej46
15 s	6,33	7,36	7,66
20 s	7,38	8,37	8,53
25 s	8,36	8,93	9,38

30 *Tabla 7 - Resultados del efecto aguado basados en los Ejemplos 44-46. Los valores indican la intensidad del efecto aguado en una escala de 0 a 10, donde 10 es la puntuación más alta del efecto aguado. El efecto aguado se mide en función del tiempo en segundos. Las muestras se masticaron durante 30 segundos sin tragarlas.*

35 Los resultados indican claramente que una cantidad elevada de eritritol no DC (Ej46) es beneficiosa con respecto al efecto aguado. Un valor bajo de eritritol no DC (Ej44) es menos beneficioso con respecto al efecto aguado. Se observa que incluso una ligera diferencia en estos valores es perceptible. El resultado también indica claramente que el efecto aguado para todas las muestras fue mayor en función del tiempo. El valor de 9,38 obtenido tras solo unos segundos para el Ej46 se aproximaba al nivel perceptible más alto.

Efecto aguado	Ej47	Ej48	Ej49	Ej50
5 s	1,85	1,98	1,95	1,82
10 s	3,67	3,99	3,52	3,43
20 s	6,74	6,16	6,18	5,73
25 s	8,03	7,42	7,61	7,64

Tabla 8 - Resultados del efecto aguado basados en los Ejemplos 47-50. Los valores indican la intensidad del efecto aguado en una escala de 0 a 10, donde 10 es la puntuación más alta del efecto aguado. El efecto aguado se mide en función del tiempo en segundos. Las muestras se masticaron durante 30 segundos sin tragar.

5 Los resultados indican que una cantidad elevada de eritritol no DC (Ej47) es beneficiosa con respecto al efecto aguado. Un valor bajo de eritritol no DC (Ej50) es menos beneficioso con respecto al efecto aguado, pero sigue siendo aceptable. Se observa que incluso una ligera diferencia en estos valores es perceptible. El resultado también indica claramente que el efecto aguado para todas las muestras fue mayor en función del tiempo. Fue una sorpresa que los valores aumentaran tanto como lo hicieron con el tiempo.

**Ejemplos 51- 59 Preparación de polvos con diferente distribución del tamaño de las partículas**

	<b>Materia prima en polvo</b>
Ej51	Isomalt no DC < 500 micras
Ej52	Isomalt no DC > 500 micras
Ej53	Isomalt no DC
Ej54	Xilitol no DC < 500 micras
Ej55	Xilitol no DC > 500 micras
Ej56	Xilitol no DC
Ej57	Eritritol no DC < 500 micras
Ej58	Eritritol no DC > 500 micras
Ej59	Eritritol no DC

10

Tabla 9 - Prueba de comparación de diferentes distribuciones de tamaño de partículas de alcoholes de azúcar no DC seleccionados. Las partículas se tamizaron en un tamiz con un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micras, así como la recogida de partículas superiores a 500 micras. Las dos fracciones se utilizaron para análisis posteriores. «no DC» sin indicación del tamaño de las partículas era la misma materia prima que no era objeto de tamizado.

15

En este ejemplo, los polvos se analizaron con respecto al peso total de la saliva generada después de la administración oral.

Xilitol no DC: Xivia C de Dupont

Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

20

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

Las partículas se tamizaron en un tamiz con un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micras, así como la recogida de partículas superiores a 500 micras. Las dos fracciones se utilizaron para análisis posteriores. «no DC» sin indicación del tamaño de las partículas era la misma materia prima antes mencionada, que no era objeto de tamizado.

25

**Configuración de la prueba**

Los Ejemplos 51-59 en polvo anteriores se evaluaron con respecto al peso total de la saliva generada después de la administración oral mediante un panel de prueba.

30

La configuración de la prueba estaba compuesta por 8 personas de prueba con 2 repeticiones. Las personas de prueba eran individuos sanos designados de manera objetiva de acuerdo con los requisitos especificados. El análisis sensorial se realizó de acuerdo con la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba conformes a la norma ISO 8589.

Las diferentes fracciones se sometieron a prueba para determinar el peso total de la saliva generada de acuerdo con el siguiente procedimiento:

35

A fin de obtener valores reproducibles, las fracciones se probaron en un procedimiento continuo sin interrupciones. Se pesó una fracción de 1,0 g de polvo en un recipiente. En esta prueba se indicó a 8 individuos que tragaran saliva antes de empezar la prueba y no se les permitió tragar durante la prueba. El polvo se colocó en el primer tercio de la lengua, se mantuvo la cabeza hacia delante y no se permitió tragar durante la prueba. Los individuos de la prueba masticaron

el polvo con una frecuencia de unas 60 masticaciones por minuto. Transcurridos 60 segundos, la saliva generada se recogía y se anotaba su peso. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagaba la cavidad oral con agua y se dejaba un intervalo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Se realizó una serie de 2 pruebas para cada individuo.

Peso de la saliva en gramos	Ej51	Ej52	Ej53	Ej54	Ej55	Ej56	Ej57	Ej58	Ej59
Promedio	3,9	4,0	3,9	4,1	4,5	4,3	4,4	5,1	4,5

5 *Tabla 10 - Resultados del peso total de la saliva generada a partir de las preparaciones en los Ejemplos 51-59.*

Los resultados se pueden dividir en dos conclusiones principales:

En primer lugar, los resultados muestran claramente que el eritritol no DC proporcionó el mejor resultado en la generación de saliva (Ej59), en comparación con el xilitol no DC (Ej56), e incluso mejor que el Isomalt no DC (Ej53). Se observa que, aunque el eritritol no DC mostró el mejor resultado en la generación total de saliva durante el periodo de prueba, tanto el resultado del xilitol como el del isomalt se situaron en un nivel muy ventajoso.

En segundo lugar, los resultados también muestran de forma muy beneficiosa que, para los tres alcoholes de azúcar no DC, un tamaño de partícula de más de 500 micras fue especialmente beneficioso para la generación de saliva en comparación con menos de 500 micras. Los mejores resultados se obtuvieron para el eritritol no DC (Ej58) con una distribución del tamaño de las partículas superior a 500 micras, con el xilitol con un valor inferior (Ej55) y el isomalt con el valor más bajo (Ej52), pero aun así muy ventajoso.

#### **Ejemplos 60- 62 Preparación de polvos con diferentes alcoholes de azúcar**

	<b>Materia prima en polvo</b>
<b>Ej60</b>	Isomalt no DC
<b>Ej61</b>	Xilitol no DC
<b>Ej62</b>	Eritritol no DC

*Tabla 11 - Prueba comparativa de alcoholes de azúcar no DC seleccionados.*

En este ejemplo se probaron diferentes alcoholes de azúcar en polvo con respecto al peso total de la saliva generada después de la administración oral.

Xilitol no DC: Xivia C de Dupont

Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

#### **Configuración de la prueba**

Los Ejemplos 60-62 en polvo anteriores se evaluaron con respecto al peso total de la saliva generada después de la administración oral mediante un panel de prueba.

La configuración de la prueba estaba compuesta por 8 personas en un panel de prueba con 2 repeticiones de cada variante. Cada una de las personas de prueba eran individuos sanos designados sobre una base objetiva según los requisitos especificados. El análisis sensorial se realizó de acuerdo con la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba conformes a la norma ISO 8589. El resultado es una media de los resultados de los 8 individuos durante 2 repeticiones, lo que da un total de 164 mediciones de cada variante.

El peso total de saliva generada por las distintas muestras se analizó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se pesó una fracción de 1,0 g de polvo en un recipiente. En esta prueba se indicó a 8 individuos que tragaran saliva antes de empezar la prueba. El polvo se colocó en el primer tercio de la lengua, se mantuvo la cabeza hacia delante y no se permitió tragar durante la prueba. Los individuos de la prueba masticaron el polvo con una frecuencia de unas 60 masticaciones por minuto. Transcurridos 60 segundos, la saliva generada se recogía y se anotaba su peso. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagaba la cavidad oral con agua y se dejaba un intervalo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Se realizó una serie de 2 pruebas para cada individuo. Por lo tanto, se generaron un total de

16 muestras de prueba para cada materia prima en polvo. A cada individuo de prueba se le permitió probar 6 muestras en una serie de pruebas. Se requirió un intervalo de al menos 30 minutos entre cada serie de pruebas.

Peso de la saliva en gramos	Ej60	Ej61	Ej62
Promedio	4,1	4,2	4,4

Tabla 12 - Resultados del peso total de la saliva generada a partir de las preparaciones en los Ejemplos 60-62.

5 Los resultados muestran claramente que el eritritol no DC proporcionó el mejor resultado (Ej62), en comparación con el xilitol no DC (Ej61), e incluso mejor que el isomalt no DC (Ej60). Cabe señalar que, aunque el eritritol no DC mostró el mejor resultado en la generación total de saliva durante el periodo de prueba, tanto el resultado del xilitol como el del isomalt se situaron en un nivel muy ventajoso.

	Materia prima en polvo
Ej63	Isomalt no DC < 500 micras
Ej64	Isomalt no DC > 500 micras
Ej65	Eritritol no DC < 500 micras
Ej66	Eritritol no DC > 500 micras

10 *Tabla 13 - Prueba de comparación de diferentes distribuciones de tamaño de partículas de alcoholes de azúcar no DC seleccionados. Las partículas de un alcohol de azúcar de grado no DC comercial se tamizaron en un tamiz con un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micras, así como la recogida de partículas superiores a 500 micras. Las dos fracciones se utilizaron para análisis posteriores.*

En este ejemplo se probaron los polvos con respecto al peso total de la saliva generada después de la administración oral por diferentes tamaños de partículas de alcoholes de azúcar.

15 Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

20 Las partículas se tamizaron en un tamiz con un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micras, así como la recogida de partículas superiores a 500 micras. Las dos fracciones se utilizaron para análisis posteriores. «no DC» sin indicación del tamaño de las partículas era la misma materia prima antes mencionada, que no era objeto de tamizado.

### Configuración de la prueba

Los Ejemplos 63-66 en polvo anteriores se evaluaron con respecto al peso total de la saliva generada después de la administración oral mediante un panel de prueba.

25 La configuración de la prueba estaba compuesta por 8 personas en un panel de prueba con 2 repeticiones para cada variante. Cada una de las personas de prueba eran individuos sanos designados sobre una base objetiva de acuerdo con los requisitos especificados. El análisis sensorial se realizó de acuerdo con la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba conformes a la norma ISO 8589. El resultado es una media de los resultados de los 8 individuos durante 2 repeticiones, lo que da un total de 16 mediciones de cada variante.

El peso total de saliva generada por las distintas muestras se analizó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

30 Se pesó una fracción de 1,0 g de polvo en un recipiente. En esta prueba, se indicó a 8 individuos que tragaran saliva antes de empezar la prueba. El polvo se colocó en el primer tercio de la lengua, se mantuvo la cabeza hacia delante y no se permitió tragar durante la prueba. Los individuos de la prueba masticaron el polvo con una frecuencia de unas 60 masticaciones por minuto. Transcurridos 60 segundos, la saliva generada se recogía y se anotaba su peso. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagaba la cavidad oral con agua y se dejaba un intervalo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Se realizó una serie de 2 pruebas para cada individuo. Por lo tanto, se generaron un total de 35 16 muestras de prueba para cada materia prima en polvo. A cada individuo se le permitió probar 6 muestras en una serie de pruebas. Se requirió un intervalo de al menos 30 minutos entre cada serie de pruebas.

Peso de la saliva en gramos	Ej63	Ej64	Ej65	Ej66
-----------------------------	------	------	------	------

Promedio	4,0	4,3	4,2	4,6
----------	-----	-----	-----	-----

Tabla 14 - Resultados del peso total de la saliva generada a partir de las preparaciones en los Ejemplos 63-66.

Los resultados se pueden dividir en dos conclusiones principales:

- 5 En primer lugar, los resultados mostraron, muy beneficiosamente, que para los dos alcoholes de azúcar no DC, un tamaño de partícula de más de 500 micras era especialmente beneficioso, en comparación con el tamaño inferior a 500 micras. Los mejores resultados se obtuvieron para el eritritol no DC (Ej66), con una distribución del tamaño de las partículas de más de 500 micras, mientras que el isomalt obtuvo el valor más bajo (Ej64), pero aun así aceptable.
- 10 En segundo lugar, el resultado mostró que la generación de saliva fue mayor para el eritritol no DC en comparación con el isomalt no DC.

**Ejemplos 67-69. Preparación de comprimidos bicapa con CaCO<sub>3</sub>**

Materia prima (% en peso)	Ej67	Ej68	Ej69
<b>Primera capa</b>			
Eritritol no DC	50	50	50
Sorbitol*	37,4	32,4	27,4
Sabor	2,5	2,5	2,5
HIS	0,1	0,1	0,1
Goma arábica aglutinante	5	5	5
CaCO <sub>3</sub> DC	5	10	15
Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej67	Ej68	Ej69
Xilitol DC	50	50	50
Sorbitol**	42,9	37,9	32,9
Sabor	2	2	2
HIS	0,1	0,1	0,1
CaCO <sub>3</sub> DC	5	10	15
Resistencia al crujido [N]*	145	115	107
Friabilidad	1,08	1,45	1,87

Tabla 15 - Composición oral de los comprimidos bicapa con diferentes niveles de CaCO<sub>3</sub>.

- 15 La proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g. Las cantidades se expresan en % en peso de la capa respectiva del comprimido.

\*Limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350N. \*\*sorbitol no granulado.

5 Cada una de las composiciones indicadas en la tabla 15 se transforma en comprimidos bicapa con las composiciones indicadas en los ejemplos 67-69 y procesadas según el flujo de proceso de los ejemplos 42-50. Además, las composiciones de los ejemplos 67-69 fueron evaluadas por un panel de prueba con respecto al efecto aguado en una configuración de evaluación de tiempo-intensidad, de acuerdo con la configuración de prueba de los ejemplos 42-50. Las composiciones son particularmente adecuadas para fines de blanqueamiento.

#### Ejemplos 70-72. Preparación de comprimidos bicapa con ingredientes de etiqueta limpia / naturales

<b>Materia prima</b> <b>(% en peso)</b>	<b>Ej70</b>	<b>Ej71</b>	<b>Ej72</b>
<b>Primera capa</b>			
Eritritol no DC	50	0	0
Eritritol DC	37,35	0	0
Xilitol no DC	0	50	0
Xilitol DC	0	37,35	0
Azúcar de caña ecológico no DC	0	0	50
Dextrosa de tapioca ecológica DC	0	0	37,35
Sabres naturales	2,5	2,5	2,5
Glicósido de estevia	0,15	0,15	0,15
Goma de acacia aglutinante	5	5	0
CaCO3 DC	5	5	5
<b>Materia prima</b> <b>(% en peso) Segunda capa</b>	<b>Ej70</b>	<b>Ej71</b>	<b>Ej72</b>
Eritritol DC	92,5	0	0
Xilitol DC	0	92,5	0
Dextrosa de tapioca ecológica DC	0	0	92,5
Sabores naturales	2,5	2,5	2,5
CaCO3 DC	5	5	5

10 *Tabla 16 - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa con ingredientes naturales. La proporción entre la capa 1 y la capa 2 es de 55:45. El peso del comprimido es de 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es de 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es de 0,675 g. Las cantidades se indican en % en peso de la capa respectiva del comprimido.*

15 Cada una de las composiciones indicadas en la Tabla 16 anterior se procesa en comprimidos bicapa con composiciones como las indicadas en los ejemplos 70-72, y se procesan de acuerdo con el flujo de proceso de los ejemplos 42-50. Además, las composiciones de los ejemplos 70-72 fueron evaluadas por un panel de prueba con respecto al efecto aguado en una configuración de evaluación de tiempo-intensidad, de acuerdo con la configuración de prueba de los ejemplos 42-50.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación en comprimido que contiene una población de partículas y un principio activo que se liberará en la cavidad oral para su absorción a través de la mucosa oral, la población de partículas contiene partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC) y no directamente comprimibles (no DC), las partículas de alcohol de azúcar no DC que no se han granulado antes de la formación de comprimidos, y que proporcionan al comprimido una pluralidad de áreas no DC discretas, distribuidas uniformemente en el comprimido o al menos un módulo del comprimido, en la que el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 10 % en peso del comprimido, y en el que el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 20 % en peso del comprimido.
- 10 2. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 20% en peso del comprimido, así como en una cantidad de al menos el 30 % en peso del comprimido.
- 15 3. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el comprimido contiene dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos el 30 % en peso del comprimido.
- 15 4. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos el 30 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ , como al menos el 40 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC.
- 20 5. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo se seleccionó del grupo que contiene atenolol, baclofeno, cafeína, carvedilol, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, propionato de fluticasona, maleato, desmopresina, clorhidrato de diltiazem, succinato de doxilamina, micostatina, nicotina, nifedipino, nitroglicerina, omeprazol, ondansetrona, oximetazolina HCl, oxitocina, fenilefrina, piroxicam, prednisona, propranolol, sulfato de salbutamol, hidróxido butílico de escopoloamina, sumatriptán, triamcinolonacetónido, difenhidramina, loratadina, clorhidrato de benzidamina, así como cualquier combinación de los mismos.
- 25 6. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos un 10 % en peso del principio activo se absorbe a través de la mucosa oral, así como al menos un 25 % en peso del principio activo, así como al menos un 50% en peso del principio activo.
- 30 7. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo se selecciona del grupo que consiste en un analgésico, un anestésico, un agente antiinflamatorio, un desinfectante, un estimulante, un antihistamínico, una hormona como, por ejemplo, melatonina, un betabloqueante, un triptano, un antibiótico, un medicamento antialérgico de absorción bucal, un agente para el tratamiento de la migraña, una enzima, un ingrediente probiótico, así como combinaciones de los mismos.
- 35 8. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo es cafeína.
- 35 9. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, oral, en la que el comprimido contiene un sistema autoemulsionante que cuando se hidrata con saliva al administrarse oralmente forma una emulsión.
- 40 10. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha población de partículas se comprime en un primer módulo y se combina con una segunda población de partículas que se comprime en un segundo módulo.
- 45 11. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo está presente en una cantidad del 0,05 al 12 % en peso del comprimido, como del 0,05 al 1,2 % en peso, como del 1,2 al 12 % en peso.
- 45 12. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo está presente en una cantidad del 12 al 40 % en peso del comprimido.
- 50 13. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, contiene, además, una fibra hidrosoluble, como la inulina.
- 50 14. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, contiene, además, un extracto vegetal, como el extracto de trébol rojo o de sauce.
- 50 15. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, oral está esencialmente compuesto por ingredientes presentes en la naturaleza.

16. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, oral, en la que el comprimido oral comprende un edulcorante natural de alta intensidad, como el estevióside.
- 5 17. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el comprimido contiene un agente mucoadhesivo seleccionado del grupo que incluye goma de acacia, agar, ácido algínico o una sal del mismo, alginato sódico, carbómero, carboximetilcelulosa o una sal del mismo, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, pectina, hialuronato sódico, policarbofilo o una sal del mismo, goma xantana, así como mezclas de los mismos.
18. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el comprimido es masticable.
- 10 19. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan entre partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomaltitol, lactitol, manitol, así como combinaciones de los mismos.
- 15 20. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan entre partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, así como combinaciones de los mismos.
21. El comprimido, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el comprimido tiene una relación en peso entre dichas partículas de alcohol de azúcar no DC y dichas partículas de alcohol de azúcar DC, que está comprendida entre 0,2 y 1,2, así como entre 0,3 y 0,7.

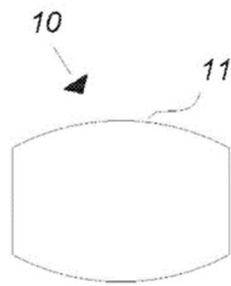


Fig.1a

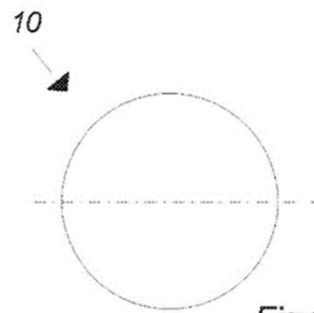


Fig.1b

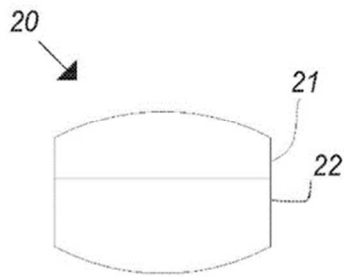


Fig.2a

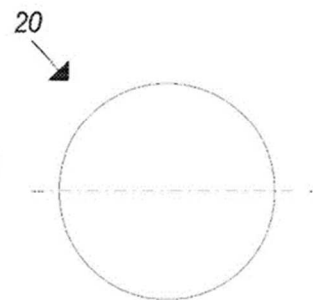


Fig.2b

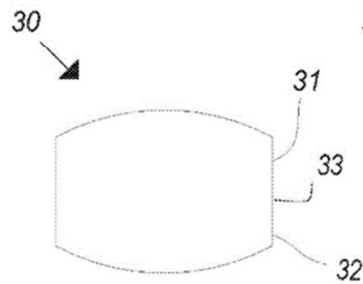


Fig.3a

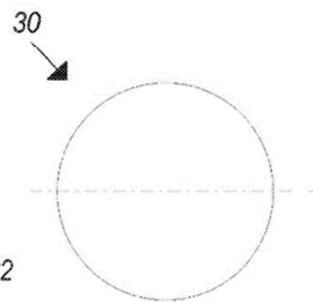


Fig.3b

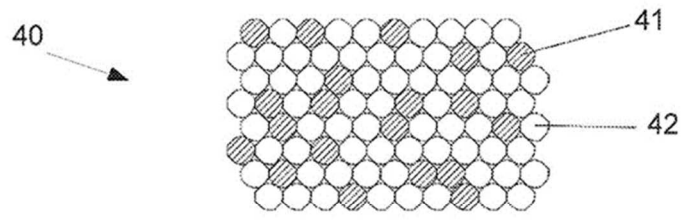


Fig. 4

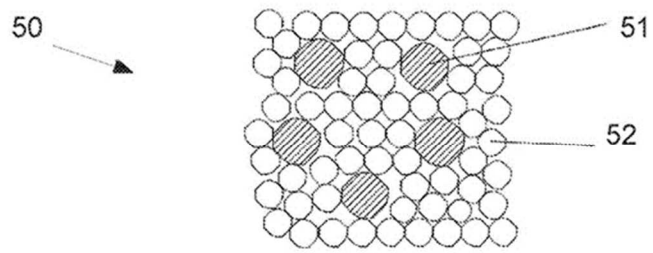


Fig. 5

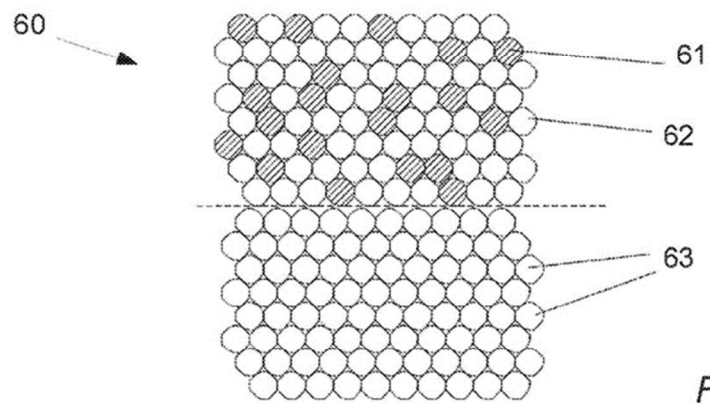


Fig. 6

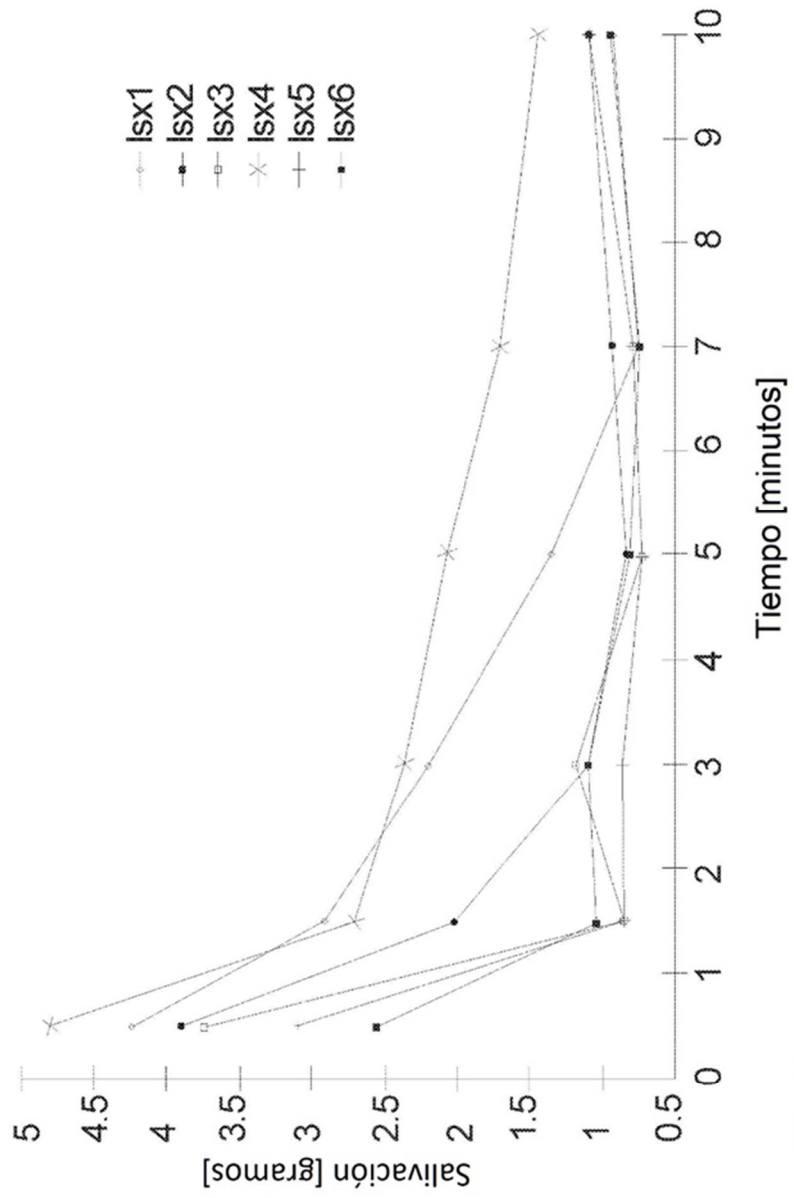
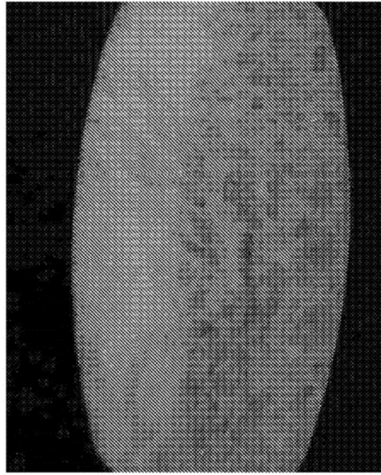
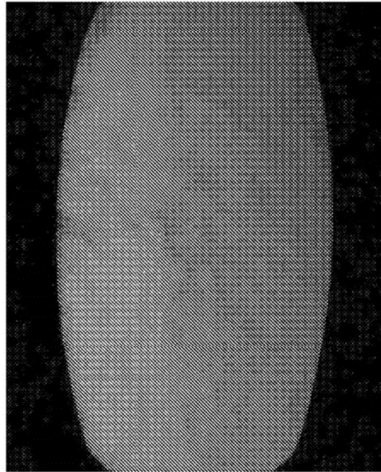


Fig. 7



*Fig. 8*



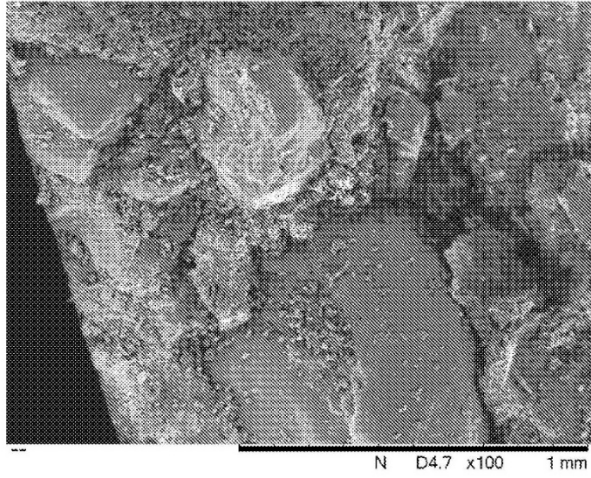
*Fig. 9*



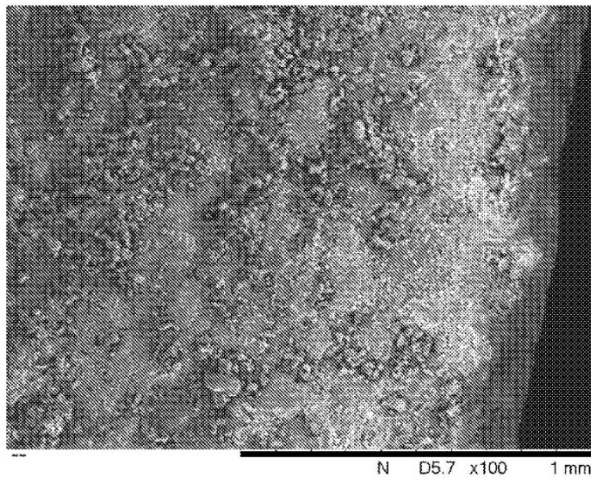
*Fig. 10*



*Fig. 11*



*Fig. 12*



*Fig. 13*