

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 027 414**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/68** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/4425** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2019 PCT/DK2019/050160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019 WO19219150**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2019 E 19729182 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2025 EP 3793520**

54 Título: **Comprimido oral para administración de principios activos a la garganta que comprende partículas de alcohol de azúcar no comprimibles directamente**

30 Prioridad:  
**17.05.2018 US 201815982970**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.06.2025**

73 Titular/es:  
**FERTIN PHARMA A/S (100.00%)  
Dandyvej 19  
7100 Vejle, DK**

72 Inventor/es:  
**WITTORFF, HELLE**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 3 027 414 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Comprimido oral para administración de principios activos a la garganta que comprende partículas de alcohol de azúcar no comprimibles directamente

5

**Campo de la invención**

La invención se refiere a un comprimido oral en forma comprimida para la administración de principios activos a la garganta, como se define en las reivindicaciones anexas.

10

**Antecedentes de la invención**

Los comprimidos orales para la administración de ingredientes farmacéuticos activos a la garganta son conocidas en la técnica. Un desafío en relación con dichos comprimidos es que muchos de dichos comprimidos son poco atractivos para el usuario del comprimido. Este desafío es significativo ya que los usuarios se centran cada vez más en el sabor o el desagrado bucal y afecta la eficacia y las opciones disponibles para dichos comprimidos orales.

15

En particular, un problema es que el tratamiento, p. ej., del dolor de garganta y otras afecciones relacionadas con la garganta, incluidas las infecciones de garganta, puede ser menos eficiente de lo deseado, independientemente de la causa del dolor o de la irritación en la garganta.

20

**Compendio de la invención**

La invención se refiere a un comprimido oral para la administración de principios activos a la garganta que comprende una población de partículas y un principio activo que se administrará a la garganta, comprendiendo la población de partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC); y partículas de alcohol de azúcar no directamente comprimibles (no DC) que no han sido granuladas antes de la formación del comprimido, proporcionando las partículas no DC al comprimido múltiples áreas no DC discretas, dando lugar las áreas no DC a la generación inducida de saliva tras la masticación del comprimido, en donde el comprimido está diseñado para ser masticado y diseñado para administrar el principio activo a la garganta como parte de la saliva generada tras la masticación del comprimido. Según la invención, las áreas no DC dan lugar a la generación inducida de saliva de más de 3,0 mL de saliva en los 30 segundos siguientes al inicio de la masticación del comprimido.

25

30

35

Según la presente invención, un comprimido oral activo puede aplicarse ventajosamente con el fin de administrar principios activos a la garganta. Esto es particularmente útil cuando se desea obtener alivio del dolor o irritación en la garganta. El alcohol de azúcar no DC puede aplicarse así con el fin de proveer una descarga inmediata que el usuario pueda percibir al menos obtenida a través del efecto del propio alcohol de azúcar no DC, y el alcohol de azúcar no DC puede promover la salivación y, de ese modo, hacer que el principio activo esté disponible en la parte superior de la garganta.

40

Una ventaja de la invención puede ser que combina el alivio del dolor de garganta mediante la administración de principios activos a la garganta con una generación inducida de saliva para aumentar el alivio, p. ej., del dolor u otras molestias o irritaciones en la garganta. Por lo tanto, la generación inducida de saliva puede facilitar no solo una rápida desintegración del comprimido y la sensación en boca deseable asociada, sino también una humectación de la garganta para aliviar, p. ej., cualquier dolor o irritación en la garganta.

45

Una ventaja adicional de la invención también puede incluir que la generación de saliva inducida puede al mismo tiempo facilitar la entrega del principio activo a la garganta y también causar humectación de la garganta, lo cual puede disminuir la necesidad de principios activos en la garganta debido al alivio asociado a la humectación por la saliva en sí misma.

50

Además, una ventaja de la invención puede ser que la generación de saliva provee una rápida administración del principio activo a la garganta, lo cual también provoca una humectación que alivia el dolor en la garganta. Las áreas no DC, que dan como resultado la generación inducida de saliva, pueden al mismo tiempo garantizar una descomposición relativamente rápida del comprimido para obtener una liberación rápida de los principios activos a la saliva y, por lo tanto, facilitar un alivio rápido del dolor o malestar en la garganta. Por lo tanto, las áreas no DC pueden facilitar sinérgicamente la administración de los principios activos y también aliviar el dolor o la irritación mediante la humectación inducida por la salivación.

55

60

Se puede aplicar un compuesto complementario para hacer que el principio activo se adhiera a la garganta y así garantizar que una mayor cantidad de principio activo esté disponible en el lugar correcto, es decir, la garganta.

65

Asimismo, también será posible ajustar la liberación, si el principio activo dirigido a la garganta se libera a través de o en interacción con un mecanismo de retardo como, por ejemplo, una base de goma contenida en el

comprimido oral junto con el principio activo.

En el presente contexto, la persona con experiencia en la técnica entiende y define las partículas de alcohol de azúcar no DC en relación con su grado comercial típico.

5

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC no se han granulado antes de la formación de los comprimidos.

De esta manera, las partículas de alcohol de azúcar no DC se proveen como partículas no granuladas.

10

Estas se encuentran disponibles típicamente 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 comprimibles directamente (DC) sobre la base de partículas de alcohol de azúcar que por sí mismas no son adecuadas para la compresión directa. Tales partículas no DC de alcohol de azúcar pueden consistir típicamente en el alcohol de azúcar. Por lo tanto, las partículas de alcohol de azúcar no DC pueden ser típicamente partículas compuestas de alcohol de azúcar, que es comprimible de forma no directa en su forma pura. Ejemplos de alcoholes de azúcar que son comprimibles de forma no directa cuando se proveen como partículas compuestas del alcohol de azúcar en cuestión incluyen eritritol, xilitol, maltitol, manitol, lactitol, isomalt, etc.

15

20

Por lo tanto, los grados preferidos de alcohol de azúcar no DC pueden incluir partículas de alcohol de azúcar puro.

En una realización de la invención, el principio activo se selecciona entre acetilcisteína, ambroxol, amilmetacresol, benzocaína, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bromhexina, cetirizina, etilpiridinio, clorhexidina, bromhidrato de dextrometorfano, alcohol 2,4-diclorobencílico, succinato de doxilamina, aceite de eucalipto, flurbiprofeno, glicerina, hexilresorcinol, lidocaína, mentol, mirra, paracetamol, pectina, aceite de hierbabuena, fenol, fenilefrina, povidona yodada, pseudoefedrina, ranitidina, simeticona, docusato de sodio, hierbabuena, zinc o cualquier combinación de los mismos.

25

30

Los principios activos anteriores son los principios activos que se deben administrar a la garganta.

En algunas realizaciones, el comprimido puede comprender otro principio activo, p. ej., una combinación de dos o más principios activos de la lista anterior, o como una combinación de un principio activo de la lista anterior y otro principio activo.

35

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

Ejemplos de analgésicos incluyen, p. ej., ibuprofeno, paracetamol (acetaminofén), ketoprofeno, aspirina (ácido acetilsalicílico) y naproxeno.

40

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

En una realización de la invención, el principio activo es un agente antiinflamatorio.

45

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

En una realización de la invención, el principio activo es un supresor de la tos.

Entre los ejemplos de supresores de la tos se incluye, p. ej., el dextrometorfano.

50

En una realización de la invención, el principio activo es un expectorante como, por ejemplo, guaifenesina.

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

55

Ejemplos de antisépticos incluyen, p. ej., amilmetacresol, cetilpiridinio, clorhexidina, alcohol 2,4-diclorobencílico, mirra, fenol, povidona yodada, zinc y hexilresorcinol.

Los antisépticos son sustancias antimicrobianas que destruyen los microorganismos y pueden utilizarse para reducir una infección causada por microorganismos.

60

En una realización de la invención, el principio activo es un anestésico local.

Ejemplos de anestésicos locales incluyen, p. ej., ambroxol, benzocaína y hexilresorcinol.

65

En una realización de la invención, el principio activo es un miembro de la clase de morfina.

## ES 3 027 414 T3

Ejemplos de miembros de la clase de morfinano incluyen, p. ej., el dextrometorfano.

En una realización de la invención, el principio activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Ejemplos de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen, p. ej., flurbiprofeno.

5

En una realización de la invención, el principio activo es un agente antiinflamatorio.

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

10

En una realización de la invención, el principio activo es un agente contra la tos y el resfriado.

En una realización de la invención, el comprimido comprende agentes para la tos y el resfriado que incluyen acetaminofeno, bromhidrato de dextrometorfano, guaifenesina y clorhidrato de fenilefrina.

15

En una realización de la invención, el comprimido comprende agentes para la tos y el resfriado que incluyen acetaminofeno, bromhidrato de dextrometorfano y clorhidrato de fenilefrina.

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

20

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

Ejemplos de antibióticos incluyen, p. ej., ampicilina, eritromicina, tetraciclina, claritromicina, penicilina y metronidazol.

25

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

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

30

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

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

35

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

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

40

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

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

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

45

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

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

50

En una realización de la invención, el principio activo es dextrometorfano HBr.

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

En una realización de la invención, el principio activo es fenilefrina HC1.

55

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

En una realización de la invención, el comprimido comprende además una fibra soluble en agua como, por ejemplo, inulina.

60

En una realización de la invención, el principio activo comprende gluconato de zinc y ácido ascórbico.

En una realización de la invención, el comprimido comprende además un extracto de planta como, por ejemplo, extracto de trébol rojo o de sauce. En una realización de la invención, el comprimido comprende además un extracto de planta como, por ejemplo, equinácea, camila o lavanda. En una realización de la invención, el extracto de planta se combina en el comprimido con gluconato de cinc y ácido ascórbico.

65

### ES 3 027 414 T3

En una realización ventajosa de la invención, el comprimido oral está constituido esencialmente por ingredientes que están presentes en la naturaleza.

5 En una realización ventajosa de la invención, el comprimido oral comprende un edulcorante natural de alta intensidad como, por ejemplo, el esteviósido.

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

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

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

20 En una realización 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 donde 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 en donde el comprimido está diseñado para administrar una parte del principio activo al tracto gastrointestinal.

En una realización de la invención, el comprimido comprende medios para una liberación sostenida.

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

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

30 En una realización de la invención, la parte del principio activo absorbida a través de la mucosa oral da como resultado una acción de inicio rápido del principio activo.

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

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

40 En una realización de la invención, 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 en donde el comprimido está diseñado para administrar otra parte del principio activo al tracto gastrointestinal.

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

45 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.

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

55 Una ventaja de la realización anterior puede ser que el segundo módulo puede tener una mayor resistencia mecánica, p. ej., mediante una composición diferente que comprende, p. ej., una cantidad muy grande de ingredientes compresibles directos como, por ejemplo, alcoholes de azúcar DC.

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

65 Por lo tanto, en la realización anterior, dicha población de partículas se comprime para formar un primer módulo, y en donde el comprimido comprende además una segunda población de partículas que se comprimen para formar un segundo módulo. El primer módulo puede comprimirse antes que el segundo módulo, o viceversa.

En algunas realizaciones, el comprimido puede comprender uno o más módulos adicionales.

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

10 El módulo puede estar constituido típicamente por múltiples partículas comprimidas y tener un peso superior a 0,2 gramos e inferior a 10 gramos.

En una realización de la invención, un módulo se define como múltiples partículas que se comprimen juntas para formar un módulo reunido de partículas.

15 En una realización de la invención, el comprimido oral comprende múltiples módulos de comprimido oral. En el presente contexto, la aplicación de, p. ej., dos módulos es particularmente ventajosa, ya que el uso de alcoholes de azúcar no DC por naturaleza puede dar como resultado un comprimido más frágil o al menos el módulo en el cual se encuentran los alcoholes de azúcar no DC. En otras palabras, los alcoholes de azúcar no DC pueden estar presentes principalmente en un módulo, optimizando así la salivación y la experiencia sensorial deseadas del módulo y del comprimido como tal, mientras que otro módulo puede servir como soporte para garantizar que se obtenga la estabilidad y friabilidad deseadas del comprimido completo.

20 En una realización de la invención, los múltiples módulos son capas con forma de rebanada. El término capa "con forma de rebanada" es una forma sencilla pero muy precisa de indicar para la persona con experiencia en la técnica cómo se puede proveer un módulo, ya que dicha capa es una estructura estándar obtenida mediante procedimientos de formación de comprimidos convencionales.

25 Según una realización de la invención, el comprimido tiene dos módulos. Opcionalmente, se puede aplicar un recubrimiento alrededor de los dos módulos para formar el comprimido final.

30 Se ha descrito anteriormente una ventaja de utilizar dos módulos, pero también debe observarse que este efecto también puede obtenerse al aplicar capas de naturaleza muy diferente. Dicha aplicación puede incluir, p. ej., el uso de un módulo de goma y un módulo sin goma, donde los módulos sin goma contienen partículas de alcohol de azúcar no DC. De esta manera, la capa sin goma puede liberar los alcoholes de azúcar no DC ventajosos y la capa de goma puede estabilizar el comprimido como se ha descrito anteriormente, pero también interactuar con los alcoholes de azúcar no DC, en particular durante la liberación inicial para establecer una fase de masticación inicial muy agradable e impresionante. Esto incluye una mayor experiencia de saliva y humedad.

35 Según una realización de la invención, el principio activo está incluido en la población de partículas.

40 Según una realización de la invención, el principio activo está incluido en la segunda población de partículas.

45 Según una realización de la invención, el principio farmacéutico activo está incluido en la población de partículas.

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

50 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, donde la segunda población de partículas es diferente de la primera población de partículas.

55 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 donde el segundo módulo es diferente en composición que el primer módulo.

60 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, donde la segunda población de partículas es diferente de la primera población de partículas, donde la segunda población de partículas está libre de alcoholes de azúcar no DC.

65 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 donde el segundo módulo no comprende partículas de alcohol de azúcar no DC.

En una realización, la segunda población de partículas comprende una gran cantidad de alcoholes de azúcar

- 5 DC como, por ejemplo, cantidades mayores que la primera población de partículas. Por ejemplo, la segunda población de partículas puede comprender al menos un 30 % en peso de alcoholes de azúcar DC como, por ejemplo, al menos un 50 % en peso de alcoholes de azúcar DC, como, por ejemplo, al menos un 70 % en peso de alcoholes de azúcar. En una realización a modo de ejemplo, la segunda población de partículas puede comprender entre un 50 y un 99,9 % en peso de alcoholes de azúcar como, por ejemplo, entre un 70 y un 99 % en peso de alcoholes de azúcar.
- 10 La cantidad de alcohol de azúcar DC puede depender del tipo y la cantidad de principio activo aplicado en el comprimido.
- En una realización de la invención, el segundo módulo se compacta antes que el primer módulo.
- 15 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 donde el segundo módulo es un comprimido de desintegración oral (ODT, por sus siglas en inglés).
- En una realización de la invención, las áreas no DC se distribuyen uniformemente en el comprimido o al menos en un módulo del comprimido.
- 20 Una ventaja de la realización anterior puede ser que la distribución uniforme de las áreas no DC promueve una desintegración efectiva del módulo durante la masticación, p. ej., debido a una menor contribución de resistencia mecánica de las partículas no DC, facilitando así el contacto efectivo de los fragmentos de masticación resultantes formados por la masticación con la saliva, aumentando nuevamente la disolución del comprimido. Asimismo, la distribución uniforme de las áreas no DC promueve una gran cantidad de fragmentos de masticación con alcoholes de azúcar no DC, lo cual nuevamente promueve de manera efectiva la salivación. Por lo tanto, se produce una sinergia entre la utilización de partículas de alcohol de azúcar no DC como promotor de la desintegración debido a la menor resistencia mecánica y también como promotor de la salivación en combinación con la distribución uniforme para facilitar la dispersión efectiva de los fragmentos de masticación en la cavidad oral durante la masticación.
- 25
- 30 En una realización de la invención, una serie de al menos 10 de dichos comprimidos comprende dichas partículas no DC en una cantidad que varía con una desviación estándar relativa (RSD, por sus siglas en inglés) por debajo del 10 %.
- 35 Una ventaja de la realización anterior puede ser que se puede obtener un producto uniforme con una baja variación en la cantidad de alcohol de azúcar no DC entre comprimidos. En consecuencia, la funcionalidad provista por las áreas no DC en el comprimido puede proveer una baja variación entre comprimidos.
- 40 Se observa que la referencia a RSD y a una secuencia de comprimidos normalmente se refiere a una serie de comprimidos de una línea de producción.
- Además, la RSD del alcohol de azúcar no DC entre 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. El tener áreas no DC distribuidas uniformemente facilita una alta salivación, ya que las áreas no DC se distribuyen de manera efectiva en la boca al masticar y la desintegración resultante del comprimido.
- 45
- Según una realización de la invención, la cantidad de partículas no DC entre una serie de al menos 10 comprimidos tiene una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 5 %.
- 50
- Se ha establecido un método ventajoso de dosificación de los alcoholes de azúcar no DC en una composición para un gran número de comprimidos, lo cual facilita una dosificación exacta de los alcoholes de azúcar no DC en una serie de comprimidos. Esto significa que se hace posible la producción a gran escala de comprimidos que comprenden alcoholes de azúcar no DC con resultados mejorados en cuanto a la distribución de las áreas no DC en los comprimidos y, por lo tanto, una RSD mejorada entre los comprimidos de una serie.
- 55
- El término RSD tal como se utiliza en la presente memoria es la abreviatura de 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 una matriz de 10 comprimidos de una serie, en donde se mide el contenido de los alcoholes de azúcar no DC en cuestión. A partir de estos valores, la RSD se puede calcular mediante la fórmula estándar de  $RSD = (\text{desviación estándar de la matriz } X) * 100 \% / (\text{promedio de la matriz } X)$ .
- 60
- En algunos casos, puede resultar más conveniente medir la RSD de la cantidad de partículas de alcohol de azúcar no DC de forma indirecta. Por ejemplo, la RSD de otro ingrediente puede utilizarse como indicador de la cantidad de partículas de alcohol de azúcar no DC, ya que la segregación afecta a toda la composición del
- 65

comprimido o módulo en cuestión.

5 Al intentar obtener un alto grado de distribución uniforme de las áreas no DC, una mezcla insuficiente puede dar lugar a una distribución desigual como, por ejemplo, una aglomeración no deseada de partículas en ciertas partes del comprimido. Asimismo, incluso si se mezclan muy bien los ingredientes, una manipulación no deseada de la mezcla desde la mezcla hasta la máquina de formación de comprimidos puede dar lugar a segregación. Por ejemplo, las partículas más pequeñas pueden segregarse normalmente en la parte inferior de un contenedor, lo cual da lugar a diferentes distribuciones de partículas para diferentes comprimidos. En particular, cuando los diferentes ingredientes tienen diferentes tamaños de partículas, p. ej., si las partículas no DC tienen un tamaño de partícula mayor en comparación con otros ingredientes, la segregación puede dar lugar a diferentes contenidos de alcoholes de azúcar no DC en diferentes comprimidos. Sin embargo, otro aspecto es que incluso el almacenamiento de una composición completamente mezclada durante demasiado tiempo puede dar lugar a segregación.

15 Por otra parte, una medida de haber obtenido una distribución uniforme de 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 alcohol de azúcar no DC.

20 Se observa que el término segregación tal como se utiliza en la presente memoria será conocido por la persona con experiencia en la técnica como la separación de una mezcla según su similitud, normalmente el tamaño.

25 Esto puede ser un problema en el presente contexto cuando se manipula una mezcla que comprende tamaños muy diferentes de partículas, p. ej., en una tolva para contener 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 RSD baja en el contenido de dichos principios activos.

30 En una realización de la invención, las áreas no DC están distribuidas homogéneamente en el comprimido o al menos en un módulo del comprimido.

35 Una ventaja de la realización anterior puede ser que la distribución homogénea de las áreas no DC promueve una desintegración efectiva del módulo durante la masticación, p. ej., debido a una menor contribución de resistencia mecánica de las partículas no DC, facilitando así el contacto efectivo de los fragmentos de masticación resultantes formados por la masticación con la saliva, aumentando nuevamente la disolución del comprimido. Asimismo, la distribución homogénea de las áreas no DC promueve un alto número de fragmentos de masticación con alcoholes de azúcar no DC, lo cual nuevamente promueve de manera efectiva la salivación. Por lo tanto, una sinergia entre la utilización de partículas de alcohol de azúcar no DC como promotor de la desintegración debido a la menor resistencia mecánica y también como promotor de la salivación en combinación con la distribución homogénea para facilitar la dispersión efectiva de los fragmentos de masticación en la cavidad oral durante la masticación.

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

45 Según una realización de la invención, el principio activo está incluido en la primera población de partículas.

50 Según 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 de principio activo puede obtenerse combinando la primera y la segunda poblaciones de partículas.

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

55 En una realización de la invención, el principio activo con sabor desagradable está presente en una cantidad de 0,05 a 12 % en peso del comprimido como, por ejemplo, 0,05 a 1,2 % en peso como, por ejemplo, 1,2 a 12 % en peso.

60 En una realización de la invención, el principio activo con sabor desagradable está presente en una cantidad de 12 a 40 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el comprimido comprende además un agente calmante como, por ejemplo, pectina o miel.

65 En una realización de la invención, el principio activo está comprendido en el segundo módulo. Por lo tanto, en esa realización, el primer módulo está libre del principio activo.

### ES 3 027 414 T3

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

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

5

Cuando se utiliza un principio activo para su absorción a través de la mucosa oral, la presencia de un agente mucoadhesivo facilita una captación más efectiva del principio activo al inmovilizar el principio activo en la mucosa oral.

10

En una realización de la invención, el comprimido oral comprende además al menos un ingrediente mucoadhesivo seleccionado del grupo que consiste en goma de acacia, agar, ácido algínico o una sal del mismo, alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa o una sal de la misma, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, pectina, hialuronato de sodio, policarbofilo o una sal del mismo, goma xantana y mezclas de los mismos.

15

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

20

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

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  $\mu\text{m}$ .

25

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  $\mu\text{m}$ .

30

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  $\mu\text{m}$ .

Para sorpresa del inventor, se observó que las partículas de alcohol de azúcar no DC de mayor tamaño eran particularmente beneficiosas según la invención. En particular, se observó que las partículas de alcohol de azúcar no DC de mayor tamaño daban como resultado una generación inducida de saliva, p. ej., un mayor peso total de saliva generada en comparación con las partículas no DC más pequeñas. Asimismo, el efecto de hidratación percibido puede ser mayor en comparación con las partículas no DC más pequeñas. Estos hallazgos no eran esperados por el inventor.

35

En una realización 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 en donde al menos el 30 % en peso de dicha población de partículas tiene un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ .

40

En una realización de la invención, al menos el 10 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula inferior a 250  $\mu\text{m}$ .

45

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  $\mu\text{m}$ .

Según una realización de la invención, la población de partículas tiene una distribución de tamaño de partícula con un ancho total a la mitad del máximo (FWHM, por sus siglas en inglés) de al menos 100  $\mu\text{m}$ .

50

En particular, cuando se tiene una amplia distribución del 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 partícula, como, por ejemplo, cuando se tiene un ancho desde el cuantil del 10 % hasta el cuantil del 90 % mayor que el 30 % del valor medio, las composiciones asociadas se consideran vulnerables a la segregación. Sin embargo, según una realización de la invención, las áreas no DC se distribuyen uniformemente en al menos un módulo del comprimido y pueden tener cantidades de partículas no DC entre una serie de al menos 10 comprimidos que tienen una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 10 %.

55

Según una realización de la invención, las partículas no DC tienen un tamaño de partícula no DC promedio al menos 50  $\mu\text{m}$  mayor que un tamaño de partícula DC promedio de las partículas DC.

60

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan de partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt, lactitol, manitol y combinaciones de los mismos.

65

Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable.

Según una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC consisten en alcoholes de azúcar seleccionados de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt, lactitol, manitol y combinaciones de los mismos.

5

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan de partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt y combinaciones de los mismos.

Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable.

10

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan de partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol y combinaciones de los mismos.

Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable. Asimismo, cuando se desea una sensación refrescante, es ventajoso tener partículas de alcohol de azúcar no DC que comprendan o consistan en eritritol, xilitol o combinaciones de los mismos.

15

En una realización 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 de frescor.

20

En una realización de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC son partículas de xilitol no DC.

Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable, junto con una sensación de frescor.

25

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 anterior puede ser que se obtiene una generación de saliva inducida deseable.

30

En una realización de la invención, el comprimido comprende dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos 10 % en peso del comprimido.

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

35

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

40

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

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

45

En una realización de la invención, dichas partículas de alcohol de azúcar DC comprenden alcoholes de azúcar seleccionados de partículas DC de sorbitol, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, manitol, isomalt y combinaciones de los mismos.

50

El sorbitol es un ejemplo de un alcohol de azúcar que se considera de grado DC cuando se provee en forma de partículas que consisten en sorbitol, es decir, en su forma pura. Por otro lado, varios otros alcoholes de azúcar se consideran de grado no DC si se proveen en forma de partículas que consisten en el alcohol de azúcar específico. Por lo tanto, dichos alcoholes de azúcar no DC se procesan convencionalmente para obtener alcoholes de azúcar de grado DC, p. ej., granulándolos con, por ejemplo, un aglutinante.

55

Ejemplos de grados comerciales de alcoholes de azúcar DC incluyen partículas de sorbitol provistas como, p. ej., Neosorb® P 300 DC de Roquette, partículas de manitol provistas como, p. ej., Pearlitol 300DC o Pearlitol 200 SD de Roquette, maltitol provisto como, p. ej., SweetPearl® P 300 DC, xilitol provisto como, p. ej., Xylisorb® 200 DC o Xylitab 200 de Dupont.

60

En una realización de la invención, el comprimido comprende dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 10 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el comprimido comprende dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 20 % en peso del comprimido.

65

- En una realización de la invención, el comprimido comprende dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 30 % en peso del comprimido.
- 5 Según una realización de la invención, dicha población de partículas comprende partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 10 % en peso.
- Según una realización de la invención, el primer módulo comprende partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 10 % en peso.
- 10 Según una realización de la invención, el primer módulo comprende dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 10 % en peso del primer módulo.
- Según una realización de la invención, el primer módulo comprende dichas partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 30 % en peso del primer módulo.
- 15 En una realización de la invención, el segundo módulo comprende partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 30 % en peso del segundo módulo.
- En una realización de la invención, el segundo módulo comprende partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 50 % en peso del segundo módulo.
- 20 En una realización de la invención, el segundo módulo comprende partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 70 % en peso del segundo módulo.
- 25 En una realización de la invención, el segundo módulo comprende partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de al menos 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 de partículas DC de sorbitol, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, manitol, isomalt y combinaciones de los mismos.
- 30 En una realización de la invención, la friabilidad del comprimido es inferior al 3 % como, por ejemplo, inferior al 2 %, como, por ejemplo, inferior al 1,5 %, en donde la friabilidad se mide según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7, utilizando un comprobador de friabilidad farmacéutica PTF 10E de Pharma Test.
- 35 Una ventaja de la realización anterior puede ser que se obtiene un comprimido con una estabilidad mecánica relativamente alta, mientras que al mismo tiempo tiene la sensación en boca deseable de la invención.
- Según una realización de la invención, la friabilidad del comprimido está entre 0,2 % y 3 %, como, por ejemplo, entre 0,2 % y 2 %, en donde la friabilidad se mide según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7, utilizando un comprobador de friabilidad farmacéutica PTF 10E de Pharma Test.
- 40 En una realización de la invención, el comprimido comprende uno o más aglutinantes distintos de los aglutinantes que forman parte de las partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de 0,1 a 6 % en peso del comprimido.
- 45 Aglutinantes adecuados incluyen goma arábica, metilcelulosa, glucosa líquida, tragacanto, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidones, hidroxipropilcelulosa (HPC), almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), ácido algínico, polivinilpirrolidona (PVP), maltodextrina (MD), celulosa, polietilenglicol (PEG), alcoholes polivinílicos, polimetacrilatos, copovidona o celulosa microcristalina (MCC), solos o en combinación.
- 50 Según una realización de la invención, el uno o más aglutinantes comprenden uno o más aglutinantes de celulosa.
- En una realización de la invención, el uno o más aglutinantes comprenden celulosa microcristalina (MCC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o cualquier combinación de las mismas.
- 55 En una realización de la invención, el comprimido oral comprende un aglutinante de hidroxipropilcelulosa (HPC) en una cantidad de 0,1 a 6 % en peso del comprimido, como, por ejemplo, 0,1 a 5 %, como, por ejemplo, 0,1 a 4 %, como, por ejemplo, 0,1 a 3 %, como, por ejemplo, 0,1 a 2 % en peso del comprimido.
- 60 El HPC puede utilizarse como un aglutinante particularmente atractivo. Por lo tanto, este aglutinante, cuando se utiliza con alcoholes de azúcar no DC, como, por ejemplo, el eritritol, presenta una experiencia sensorial ventajosa en comparación con otros aglutinantes conocidos como, por ejemplo, la carboximetilcelulosa (CMC). En particular, resulta ventajoso el uso de HPC en cantidades inferiores al 4 % en peso del comprimido, como, por ejemplo, entre el 0,1 y el 3 %, como, por ejemplo, entre el 0,1 y el 2 % en peso del comprimido.
- 65

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

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

10 Se observa 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 formación de comprimidos a presión firme, mientras que la granulación con el aglutinante al alcohol de azúcar reduce claramente las propiedades sensoriales deseadas.

15 En una realización de la invención, la resistencia a la compresión del comprimido es mayor que 60 N, como, por ejemplo, mayor que 70 N, como, por ejemplo, mayor que 80 N, como, por ejemplo, mayor que 90 N, como, por ejemplo, mayor que 100 N, como, por ejemplo, mayor que 110, como, por ejemplo, mayor que 130 N, como, por ejemplo, mayor que 150 N, en donde la resistencia a la compresión del comprimido es menor que 300 N, como, por ejemplo, menor que 250 N, como, por ejemplo, menor que 200 N, en donde la resistencia a la compresión se determina según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.8, utilizando un comprobador de resistencia farmacéutica a la compresión modelo Pharma Test tipo PTB 311.

20 Según una realización de la invención, el comprimido comprende al menos un módulo, comprendiendo el módulo más de un 10 % en peso de partículas comprimidas de alcohol de azúcar no DC, siendo la resistencia a la compresión del módulo mayor que 60 N, como, por ejemplo, mayor que 70 N, como, por ejemplo, mayor que 80 N, como, por ejemplo, mayor que 90 N, como, por ejemplo, mayor que 100 N, donde la resistencia a la compresión se determina según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.8. mediante el uso de un comprobador de resistencia farmacéutica a la compresión modelo Pharma Test tipo PTB 311.

30 Los edulcorantes artificiales de alta intensidad también se pueden utilizar solos o en combinación con los edulcorantes anteriores. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos incluyen, entre otros, sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrocalconas, taumatina, monelina, esteviósido (edulcorante de intensidad natural) y similares, solos o en combinación. Para proveer una dulzura y una percepción del sabor más duraderas, puede ser deseable encapsular o controlar de otro modo la liberación de al menos una porción de los edulcorantes artificiales. Se pueden utilizar técnicas como, por ejemplo, granulación húmeda, granulación con cera, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, conservación, encapsulación en células de levadura y extrusión de fibra para lograr las características de liberación deseadas. La encapsulación de los agentes edulcorantes también se puede proveer utilizando otro componente del comprimido como, por ejemplo, un compuesto resinoso.

40 El nivel de uso del edulcorante artificial variará considerablemente y dependerá de factores como, por ejemplo, la potencia del edulcorante, la velocidad de liberación, el dulzor deseado del producto, el nivel y tipo de sabor utilizado y consideraciones de coste. Por lo tanto, el nivel activo del edulcorante artificial puede variar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 8 % en peso (preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 8 % en peso). Cuando se incluyen portadores utilizados para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente mayor. Se pueden utilizar combinaciones de edulcorantes azucarados y/o no azucarados en la formulación.

En una realización de la invención, el comprimido comprende un potenciador además del principio activo.

50 En el presente contexto, se provee 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.

55 El potenciador puede incluir agentes de solubilización; agentes modificadores de carga; agentes de control de pH; inhibidores de enzimas degradantes; agentes moduladores de la fisiología de la unión epitelial; agentes potenciadores del transporte selectivo; y potenciadores de penetración hidrofóbicos pequeños. Por supuesto, se pueden incluir otros potenciadores en el comprimido oral y se pueden mezclar con otros para promover la absorción bucal de un fármaco activo contenido y liberado del comprimido oral.

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

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

65 En una realización de la invención, el comprimido comprende un agente controlador de pH.

Un agente ventajoso para controlar el pH puede incluir, p. ej., una base o un ácido añadidos al comprimido

para promover la absorción a través de la mucosa de un principio farmacéutico activo contenido en el comprimido. Otro control atractivo del pH incluye un tampón añadido al comprimido oral. Algunos agentes farmacéuticos son sensibles al pH de la mucosa y un tampón puede facilitar un aumento de la absorción a través de la mucosa si se desea esto en lugar de una absorción gastrointestinal.

5 En 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 está entre 0,3 y 0,7.

10 La relación de peso entre partículas de alcohol de azúcar no DC y partículas de alcohol de azúcar DC ha demostrado ser significativa según una realización de la invención en el sentido de que debe estar presente una cantidad relativamente alta de partículas de alcohol de azúcar no DC para obtener la sensación en boca y el sabor obtenidos mediante la invención. Sin embargo, este sabor y sensación en boca también residen en las partículas de alcohol de azúcar DC. Un ejemplo de dicha partícula de alcohol de azúcar DC es el xilitol de grado DC, que, junto con las partículas de alcohol de azúcar no DC, puede proveer una sensación en boca que es única y muy atractiva para los paneles de prueba.

15 La relación de peso entre partículas de alcohol de azúcar no DC y partículas de alcohol de azúcar DC ha demostrado ser significativa como se describió anteriormente en relación con la sensación directa y la sensación en boca experimentada por el usuario, pero además ha abordado el desafío en relación con la sensación en boca cuando las partículas de alcohol de azúcar DC se desmoronan durante la masticación inicial. La estabilidad mecánica del comprimido es muy deseada cuando el comprimido está en su forma no masticada, pero una desintegración y disolución rápidas es deseable cuando el comprimido se mastica debido al hecho de que al usuario del comprimido no le gusta una sensación arenosa en boca inducida por pequeñas migajas prensadas duras de alcohol de azúcar DC. El uso de una cantidad muy alta de partículas de alcohol de azúcar no DC facilitará una rápida disolución y desintegración percibidas del comprimido después de las masticaciones iniciales.

20 En 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 está entre 0,2 y 1,2.

30 En 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 está entre 0,3 y 1,0.

35 Según 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 mayor que 0,3, como, por ejemplo, mayor que 0,4, como, por ejemplo, mayor que 0,5.

40 Según 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 menor que 0,7, como, por ejemplo, menor que 0,6, como, por ejemplo, menor que 0,55.

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

50 Según una realización de la invención, el comprimido comprende partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad superior a 0,3 gramos.

55 Según una realización de la invención, el peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC contenidas en el comprimido es mayor que 0,4 gramos, como, por ejemplo, mayor que 0,5 gramos, como, por ejemplo, mayor que 0,6 gramos, como, por ejemplo, mayor que 0,7 gramos, como, por ejemplo, mayor que 0,8 gramos, como, por ejemplo, mayor que 0,9 gramos, como, por ejemplo, mayor que 1,0 gramo.

60 Según una realización adicional de la invención, la cantidad de partículas de alcohol de azúcar no DC es relativamente alta. Es especialmente alta si se tiene en cuenta que el alcohol de azúcar no DC en el 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 iguales de alcohol de azúcar DC.

65 Según una realización de la invención, el comprimido comprende partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de menos de 3,0 gramos, como, por ejemplo, menos de 2,0 gramos, como, por ejemplo, menos de 1,5 gramos.

En una realización de la invención en donde el comprimido tiene un peso de entre 0,5 y 4,0 gramos.

## ES 3 027 414 T3

En una realización de la invención, se induce la generación de saliva al masticar el comprimido en comparación con un comprimido sin partículas de alcohol de azúcar no DC.

5 En una realización de la invención, se induce la generación de saliva al masticar el comprimido, en comparación con un comprimido donde las áreas discretas se basan en partículas de alcohol de azúcar DC.

En una realización de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva dentro de los 30 segundos desde el inicio de la masticación.

10 Según una realización de la invención, las áreas discretas no DC inducen la generación de saliva de más de 2,0 mL de saliva dentro de los 30 segundos desde el inicio de la masticación.

15 Según una realización de la invención, las áreas discretas no DC inducen la generación de saliva de más de 3,0 mL de saliva dentro de los 30 segundos desde el inicio de la masticación.

En una realización de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en un período de 30 a 90 segundos desde el inicio de la masticación.

20 Según una realización de la invención, las áreas discretas no DC inducen la generación de saliva de más de 2,0 mL de saliva en un período de 30 a 90 segundos desde el inicio de la masticación.

En una realización de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en un período de 90 a 180 segundos desde el inicio de la masticación.

25 En una realización de la invención, el comprimido genera más de 1,5 mL de saliva en un período de 180 a 300 segundos desde el inicio de la masticación.

En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un modificador de viscosidad.

30 En una realización de la invención, el al menos un modificador de viscosidad se selecciona del grupo que consiste en alginato de sodio, pectina, carragenina, goma xantana, goma de acacia y mezclas de los mismos.

35 En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un agente viscosizante que cuando se hidrata forma un gel que tiene carga eléctrica superficial positiva y al menos un agente viscosizante que cuando se hidrata forma un gel que tiene carga eléctrica superficial negativa.

En una realización de la invención, el comprimido comprende sabor.

40 La cantidad de sabor puede ser, p. ej., de 0,1 a aproximadamente 10 % en peso del comprimido como, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 6 % en peso del comprimido.

45 Los sabores utilizables incluyen almendra, amaretto de almendra, manzana, crema bávara, cereza negra, semillas de sésamo negro, arándano, azúcar moreno, chicle, caramelo, capuchino, caramelo, capuchino de caramelo, tarta de queso (corteza de Graham), chile, canela *redhots*, algodón de azúcar, algodón de azúcar de circo, clavo, coco, café, café claro, chocolate doble, *energy cow*, jengibre, glutamato, galleta Graham, jugo de uva, manzana verde, ponche hawaiano, miel, ron jamaicano, bourbon de Kentucky, kiwi, koolada, limón, limón lima, tabaco, jarabe de arce, cereza marrasquino, malvavisco, mentol, chocolate con leche, moca, *Mountain Dew*, mantequilla de maní, nuez, menta, frambuesa, plátano, plátano maduro, cerveza de raíz, RY 4, hierbabuena, fresa, crema dulce, tartas dulces, edulcorante, almendra tostada, tabaco, mezcla de tabaco, helado de vainilla, magdalena de vainilla, *vanilla swirl*, vainillina, gofre, gofre belga, sandía, crema batida, chocolate blanco, menta fresca, amaretto, crema de plátano, nuez negra, mora, mantequilla, ron con mantequilla, cereza, chocolate con avellanas, rollo de canela, cola, crema de menta, ponche de huevo, toffee inglés, guayaba, limonada, regaliz, arce, chips de chocolate con menta, crema de naranja, melocotón, piña colada, piña, ciruela, granada, praliné y crema, regaliz rojo, caramelo masticable de agua salada, fresa y plátano, fresa y kiwi, ponche tropical, *tutti frutti*, vainilla, o cualquier combinación de los mismos.

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

60 En una realización de la invención, el comprimido comprende un sistema autoemulsionante que cuando se hidrata con saliva tras la administración oral forma una emulsión.

65 Debido a la escasa solubilidad de ciertos principios activos en los fluidos fisiológicos, existe una necesidad insatisfecha de disponer de una dosis elevada de ciertos principios activos en una forma que solubilice el principio activo al mezclarse con los fluidos fisiológicos corporales para facilitar la bioabsorción. Para superar la baja biodisponibilidad oral, se han desarrollado diversos sistemas de administración de fármacos basados

5 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 autoemulsionantes (SEDDS) aumentan la solubilidad, la disolución y la biodisponibilidad de muchos principios activos insolubles. Sin embargo, los sistemas de administración basados en lípidos y SEDDS están muy limitados por la cantidad de carga de principio activo que debe disolverse en la composición del vehículo. Se obtienen concentraciones más altas de principios activos utilizando cosolventes, que permiten cargas de hasta el 30 % en casos específicos.

10 Se considera que surgen desafíos particulares en la formulación de comprimidos orales con SEDDS. Por ejemplo, pueden surgir desafíos para obtener una mezcla homogénea donde se eviten las variaciones y se pueda obtener una administración segura y conveniente. Asimismo, no es necesario comprometer la formulación general de los comprimidos orales que ofrecen comodidad al usuario, lo cual suele suceder si no se toman precauciones, como, por ejemplo, en los casos donde se necesita una carga alta de principios activos.

15 En particular, en lo que respecta a los SEDDS, la formulación de la presente invención puede proveer algunos beneficios claros, ya que permite una mayor carga de principios activos y, al mismo tiempo, ofrece propiedades sensoriales mejoradas de la formulación durante su uso. También existen otras ventajas.

20 Es importante destacar que se observó que la presencia de SEDDS o al menos un agente autoemulsionante actuaba en sinergia con una mayor generación de saliva. Si bien se observó que una mayor generación de saliva distribuía ciertos 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 un agente autoemulsionante aumentaba aún más la absorción de estos principios activos a través de las superficies bucales. En consecuencia, la sinergia entre la presencia de SEDDS o al menos un agente autoemulsionante y una mayor generación de saliva según la invención fue una sorpresa para los inventores. En algunas realizaciones, una mayor generación de saliva puede dar como resultado 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, el potencial de SEDDS para tener una alta carga de principios activos contribuye aún más a la sinergia del comprimido según la invención en combinación con una mejor generación de saliva.

30 En el presente contexto, SEDDS es una forma de dosificación sólida o líquida que comprende una fase oleosa, un tensoactivo y opcionalmente un cotensoactivo, caracterizada principalmente porque dicha forma de dosificación puede formar una emulsión de aceite en agua de forma espontánea en la cavidad oral o a temperatura ambiente (en general, se refiere a la temperatura corporal, es decir, 37° C). Cuando un SEDDS entra en la cavidad oral, inicialmente se autoemulsiona como gotitas de emulsión y se dispersa rápidamente por toda la cavidad oral, reduciendo así la irritación causada por el contacto directo del principio activo con la membrana mucosa de la cavidad oral, y ayudando así a enmascarar el sabor de los principios activos. En la cavidad oral, la estructura de las micropartículas de la emulsión se modificará o destruirá. Las micropartículas resultantes de nivel micrométrico o nanométrico pueden penetrar en la membrana mucosa de, por ejemplo, la cavidad oral, y las gotitas de aceite absorbidas entran en la circulación sanguínea, mejorando así significativamente la biodisponibilidad del principio activo.

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

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

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

En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante comprende uno o más emulsionantes y uno o más solventes.

55 En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante comprende uno o más emulsionantes que tienen propiedades tanto emulsionantes como solubilizantes.

60 En una realización de la invención, el sistema autoemulsionante comprende uno o más emulsionantes que actúan tanto como un emulsionante como como un portador.

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

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

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

5 En una realización de la invención, el uno o más emulsionantes se seleccionan del grupo que consiste en aceite de ricino PEG-35, glicéridos oleosos PEG-6, glicéridos de linóleo PEG-6, glicérido caprílico/cáprico PEG-8, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (60) sorbitán, monooleato de polioxietileno (80) sorbitán, glicéridos de lauroilpolioxil-32, glicéridos de estearoil polioxil-32, estearato de polioxil-32, monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol y mezclas y combinaciones de los mismos.

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

15 En una realización de la invención, el portador de aceite se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos naturales; triglicéridos de cadena media de ácidos caprílico (C8) y cáprico (C10); ésteres de propilenglicol de ácidos caprílico (C8) y cáprico (C10); mono-, di- y triglicéridos principalmente de 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), y mezclas y combinaciones de los mismos.

20 En una realización de la invención, el uno o más solventes se seleccionan del grupo que consiste en dioleato de poliglicerilo-3, 1,2-propandiol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, éter monoetílico de dietilenglicol y mezclas y combinaciones de los mismos.

25 En una realización de la invención, el portador de aceite se selecciona del grupo que consiste en aceite de maíz, *Labrafac lipophile* WL1349, *Labrafac* PG, *Maisine* CC, ácido oleico, aceite de oliva, *Peceol* y mezclas y combinaciones de los mismos.

30 En una realización de la invención, el uno o más solventes se seleccionan del grupo que consiste en dioleato de poliglicerilo-3, 1,2-propandiol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, éter monoetílico de dietilenglicol y mezclas y combinaciones de los mismos.

35 En una realización de la invención, el uno o más solubilizadores se seleccionan del grupo que consiste en lauroilpolioxil-32 glicéridos; estearoil polioxil-32 glicéridos; estearato de polioxil-32; copolímero sintético de óxido de etileno (80) y óxido de propileno (27); copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinil-polietilenglicol; alfa-, beta- o gamma ciclodextrinas y derivados de las mismas; proteínas de guisante (globulinas, albúminas, proteínas glutelinas); y mezclas y combinaciones de las mismas.

En una realización de la invención, el comprimido comprende un principio farmacéutico activo y un sistema autoemulsionante que cuando se hidrata con saliva tras la administración oral forma una emulsión.

40 En una realización de la invención, el comprimido comprende nicotina y un autoemulsionante que al hidratarse con saliva tras la administración oral forma una emulsión.

45 En un aspecto de la invención, el alcohol de azúcar no DC es un azúcar no DC como, por ejemplo, un azúcar de caña no DC. Según este aspecto de la invención, pueden estar presentes otros azúcares no DC además del azúcar de caña o en lugar de este. Este aspecto es particularmente beneficioso en productos donde todos los principios deben estar presentes en la naturaleza, pero también puede aplicarse en otras realizaciones de la invención.

50 En una realización de la invención, el comprimido comprende partículas que comprenden una base de goma, y en donde el comprimido está diseñado para ser masticado hasta formar un residuo coherente que contiene componentes insolubles en agua.

55 La aplicación de goma de mascar en el presente contexto puede provocar un retraso en la liberación de los principios activos y esto puede promover nuevamente la absorción bucal y de la parte superior de la garganta del principio farmacéutico activo cuando este se libera del comprimido oral durante la masticación.

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

60 El uso específico de una proporción relativamente alta de elastómero en la base de la goma puede utilizarse de manera eficaz para modificar la liberación de los principios activos en términos de tiempo y cantidad, y el elastómero también puede proveer una estructura robusta del comprimido, facilitando que se mastique hasta formar un residuo coherente que contenga componentes insolubles en agua. Algunos principios activos pueden correr el riesgo de provocar la desintegración del residuo, mientras que un elastómero puede aumentar la coherencia y compensar la agresividad de los principios activos.

65

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

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

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

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

10 En una realización de la invención, el comprimido está libre de base de goma.

La invención se refiere además a un comprimido oral para administración de principios activos a la garganta que comprende una población de partículas y un principio activo que se administrará a la garganta, comprendiendo la población de partículas partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC) y no directamente comprimibles (no DC), estando diseñado el comprimido para convertirse en líquido dentro de los 20 segundos siguientes a la masticación.

15 La invención se refiere además a un comprimido oral para administración de principios activos a la garganta que comprende una población de partículas y un principio activo que se administrará a la garganta, comprendiendo la población de partículas partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC) y no directamente comprimibles (no DC), estando diseñado el comprimido para disolverse dentro de los 20 segundos siguientes a la masticación.

20 Según una realización ventajosa de la invención, el comprimido oral según cualquiera de las dos realizaciones mencionadas anteriormente está compuesto según la invención o cualquiera de sus realizaciones.

25 La invención se refiere además a un método para administrar principios activos a la garganta, comprendiendo el método las etapas de:

30 i) proveer un comprimido oral que comprende una población de partículas y un principio activo para ser administrado a la garganta, comprendiendo la población de partículas partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC) y no directamente comprimibles (no DC),

35 ii) masticar el comprimido y, de ese modo, generar saliva en la cavidad oral inducida por múltiples áreas discretas no DC, y

iii) administrar el principio activo a la garganta como parte de la saliva generada al masticar el comprimido.

40 En una realización ventajosa de la invención, la etapa ii) de masticar el comprimido implica liberar al menos el 50 % en peso del principio activo dentro de los 20 segundos desde el inicio de la masticación.

En una realización ventajosa de la invención, el método de la invención o cualquiera de sus realizaciones implica proveer el comprimido de la invención o cualquiera de sus realizaciones.

### 45 **Las figuras**

A continuación se describirá la invención con referencia a los dibujos donde

Las Figs. 1a y 1b muestran una realización de la invención,

50 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,

55 las Figs. 4 y 5 ilustran realizaciones de la invención,

la Fig. 6 ilustra una versión de dos módulos de una realización de la invención.

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

65 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. El lado derecho del comprimido indicado con un color ligeramente más oscuro constituye un primer módulo del comprimido, y el lado izquierdo del comprimido indicado con un color más claro constituye un segundo módulo del comprimido. En el primer módulo, las partículas de alcohol de azúcar no DC pueden verse como áreas oscuras y discretas distribuidas uniformemente en el comprimido.

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

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

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

15 La Fig. 12 ilustra una imagen de primer plano del microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de una sección transversal del primer módulo del comprimido de la Fig. 8. La morfología de partículas de alcohol de azúcar no DC con un tamaño de más de 500  $\mu\text{m}$  se puede ver en detalle junto con otras partículas como partículas irregulares grandes.

20 La Fig. 13 ilustra una imagen de primer plano del microscopio electrónico de barrido (SEM) de una sección transversal del segundo módulo del comprimido de la Fig. 8, donde no están presentes partículas de alcohol de azúcar no DC.

## 20 Descripción detallada

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "comprimido oral" se considera un comprimido para uso oral. En particular, se considera que el comprimido oral se forma mediante la compresión de una composición de partículas que comprende la población de partículas descrita. Normalmente, el comprimido oral también puede denominarse comprimido. Por tanto, el comprimido se considera un comprimido comprimido formado por múltiples partículas.

30 El término "peso del comprimido oral" o una redacción similar que signifique lo mismo se define en el presente contexto como el peso del comprimido oral, sin incluir el peso de un recubrimiento externo como, por ejemplo, un recubrimiento duro, un recubrimiento blando y similares.

35 Por la palabra "textura" se entiende una medida cualitativa de las propiedades del comprimido oral y de la sensación general en boca que experimenta el usuario durante su uso. Por tanto, el término "textura" abarca magnitudes medibles como, por ejemplo, la dureza, así como parámetros más subjetivos relacionados con la sensación que experimenta el usuario.

40 El término "liberación sostenida" o "liberación prolongada" se refiere en la presente memoria a una liberación prolongada en el tiempo. El término "liberación rápida" o "liberación alta" se refiere en la presente memoria a una liberación de mayor contenido durante un período determinado. El término "liberación controlada" se refiere a una liberación de una sustancia de un comprimido oral mediante la ayuda del uso activo del comprimido oral en la cavidad oral del sujeto, en donde el uso activo controla la cantidad de sustancia liberada.

45 El verbo "comprender" tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones se utiliza en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero no se excluyen los elementos que no se describen específicamente. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que estén presentes más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" significa por lo tanto habitualmente "al menos uno". Además, las palabras "un" y "una" cuando se utilizan en el presente documento en relación con la palabra que comprende o que contiene denotan "uno o más". La expresión "uno o más" pretende significar uno, dos, tres o más.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" o "alrededor de" en referencia a un número generalmente se considera que incluye números que caen dentro de un rango de 5 %, 10 %, 15 % o 20 % en cualquier dirección (mayor que o menor que) del número a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto (excepto cuando dicho número sea menor que 0 % o exceda el 100 % de un valor posible).

60 En el presente contexto, la frase "población de partículas" se refiere a una población estadística de partículas. La población de partículas puede caracterizarse por una serie de parámetros diferentes, p. ej., parámetros estadísticos como, por ejemplo, la distribución de partículas, el tamaño promedio de las partículas, el ancho de la distribución del tamaño de las partículas, etc. La población de partículas puede tener subpoblaciones como, por ejemplo, partículas de alcohol de azúcar DC, partículas de alcohol de azúcar no DC o, en algunas realizaciones, partículas que comprenden una base de goma. La expresión "población de partículas" puede, en una realización de la invención, proveerse como múltiples partículas comprimidas y donde la población de partículas está comprimida en un módulo o puede referirse a una población de partículas donde algunas de las partículas están comprimidas en un módulo y otras partículas están comprimidas en otro módulo.

65

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 partículas no DC de alcohol de azúcar no DC. Además, cada una de las áreas no DC puede estar compuesta de una única partícula de alcohol de azúcar no DC, o puede comprender 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 al menos en un módulo del mismo cuando el comprimido comprende dos o más módulos. En dichas realizaciones, donde las áreas no DC están distribuidas uniformemente en el comprimido, o al menos en un módulo del mismo, las áreas no DC pueden facilitar así una generación uniforme de saliva en la boca tras la masticación.

El término "partículas de alcohol de azúcar no DC" se refiere a partículas de alcohol de azúcar no directamente compresible (no DC). Se observa 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 no han sido preprocesadas por granulación con, p. ej., otros alcoholes de azúcar o aglutinantes con el fin de obtener las denominadas partículas compresibles directamente (DC). En el presente contexto, las partículas de alcohol de azúcar no DC incluyen partículas obtenidas por cristalización seguida de molienda que no implica otros alcoholes de azúcar o aglutinantes. Por lo tanto, las partículas de alcohol de azúcar no DC se consideran partículas que consisten en alcohol de azúcar no DC.

El término "partículas de alcohol de azúcar DC" se refiere a partículas de alcohol de azúcar compresible directamente (DC). Se observa 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, p. ej., como partículas de alcoholes de azúcar que tienen un grado DC por naturaleza, p. ej., sorbitol, o mediante la granulación de alcohol de azúcar no DC con, p. ej., otros alcoholes de azúcar o aglutinantes con el fin de obtener las denominadas partículas compresibles directamente (DC). Asimismo, se considera que la granulación de alcohol de azúcar no DC con agua como aglutinante da como resultado "partículas de alcohol de azúcar DC" en el presente contexto.

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 forma continua, sino que están presentes en las áreas discretas correspondientes a la naturaleza discreta de las partículas de alcoholes de azúcar no DC.

Al referirse 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. Entonces, la generación de saliva inducida aumenta con respecto a cualquier generación de saliva asociada a productos convencionales, p. ej., mediante comparación con un comprimido sin partículas de alcohol de azúcar no DC, o con un comprimido donde las áreas discretas se basan en partículas de alcohol de azúcar DC.

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

El sujeto de prueba se abstiene 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 comienza a masticar el comprimido a una frecuencia de 1 masticación por segundo durante 20 segundos. Luego, la saliva y cualquier resto del comprimido se mantienen en la boca mientras mastica durante 10 segundos. 30 segundos después de comenzar la prueba, el sujeto de prueba desecha la saliva, incluidos los fragmentos del comprimido, en un vaso de plástico, que se pesa. La saliva también se desecha a los 90 segundos después del inicio de la masticación, a los 180 segundos después del inicio de la masticación, a los 300 segundos después del inicio de la masticación, a los 420 segundos después del inicio de la masticación y a los 600 segundos después del inicio de la masticación. En todo momento, el sujeto de prueba hace el menor movimiento posible y se abstiene de tragar.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "comprimido de desintegración oral" u "ODT" pretende significar un comprimido tal como lo entiende una persona con experiencia en la técnica de 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.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tamaño de partícula" se refiere al tamaño de partícula promedio determinado según la Farmacopea Europea 9.1 cuando se utiliza la estimación de distribución de tamaño de partícula del método de prueba 2.9.38 mediante tamizado analítico, a menos que se describa específicamente lo contrario.

El término "partícula" o una expresión similar pretende designar una composición única y discreta de materia sólida como, por ejemplo, un gránulo o elementos individuales en polvo, que tiene un tamaño determinado que puede variar considerablemente.

Según su uso en la presente memoria, el término "principio activo" se refiere a una sustancia que es biológicamente activa y tiene un efecto fisiológico en el cuerpo humano para beneficio del cuerpo humano o de una parte del mismo. Los principios activos incluyen principios farmacéuticos activos, pero también otras sustancias activas como, por ejemplo, los nutracéuticos.

5 Un "agente autoemulsionante" es un agente que formará una emulsión cuando se le presente una fase alternativa con un requerimiento mínimo de energía. Por el contrario, un agente emulsionante, a diferencia de un agente autoemulsionante, es uno que requiere energía adicional para formar una emulsión.

10 En el presente contexto, el término "liberación" se refiere a la sustancia liberada que se libera de la matriz soluble en agua. En algunas realizaciones, el proceso de liberación de una sustancia corresponde a la disolución de la sustancia en la saliva. El término "liberación" en el presente contexto pretende significar que se ha probado en condiciones "*in vivo*", a menos que se indique lo contrario. En el presente contexto, cuando se mastica el comprimido, las condiciones "*in vivo*" pretenden significar que se mastica una muestra con una frecuencia de masticación de 60 masticaciones por minuto durante un cierto período en un panel de prueba de 15 8 personas de prueba, a menos que se indique lo contrario. 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 sobre una base objetiva según requisitos especificados.

20 En el presente contexto, el término "transformarse en líquido" pretende significar que el comprimido se desintegra y los fragmentos o partículas del comprimido quedan suspendidos o disueltos en la saliva, percibida como líquida por una persona de prueba según el procedimiento de prueba de generación de saliva inducida.

25 En el presente contexto, "textura crujiente", "crujido", "compresión" o expresiones similares, cuando se utilizan en relación con la prueba de resistencia máxima de un comprimido, se pretende que tengan el mismo significado.

Los términos "base de goma insoluble en agua" o "base de goma" o "matriz de base de goma" o términos similares se refieren a los ingredientes principalmente insolubles en agua y a los ingredientes hidrófobos de la base de goma. La "base de goma" puede contener polímeros de base de goma y plastificantes, ceras, emulsionantes, grasas y/o rellenos.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "garganta" se considera la parte frontal del cuello, situada delante de las vértebras, e incluye la faringe y la laringe.

35 En lo sucesivo, materias primas se referirán a las partículas mezcladas que se comprimirán en un comprimidos según las realizaciones de la invención, a menos que se indique lo contrario.

La siguiente descripción describe cómo se puede producir el comprimido de la invención y brinda detalles adicionales sobre lo que se puede agregar a la composición inventiva.

40 Normalmente, el proceso de fabricación del comprimido de la invención se puede llevar a cabo en una sola prensa de comprimidos como, por ejemplo, una prensa de comprimidos rotativa. Sin embargo, en algunas circunstancias puede resultar beneficioso utilizar una prensa de comprimidos independiente.

45 Preferiblemente, el punzón superior es convexo, lo cual da a la cara superior del comprimido prensado una forma cóncava.

Por supuesto, debe observarse que la forma de los punzones puede variar dependiendo de la forma de comprimido deseada.

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

55 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.

Las partículas de alcohol de azúcar DC se refieren a alcoholes de azúcar conocidos en la técnica como comprimibles directamente (DC).

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

65 Según una realización adicional de la invención, las partículas de alcohol de azúcar no DC aplicadas se caracterizan mejor por ser no directamente comprimibles (no DC). El uso de alcoholes de azúcar no DC en comparación con el alcohol de azúcar comprimible directamente (DC) aplicado convencionalmente ha demostrado efectos notables en la percepción del usuario del vehículo de administración cuando se mastica.

- 5 Esto puede deberse 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 se aplican con fines de compresión, no dan como resultado un efecto de salvación y una sensación en boca tan mejorados.
- 10 Debe observarse que la terminología no DC es fácil de entender en el campo de la tecnología. Los proveedores de alcohol de azúcar proveen una orientación clara al usuario en cuanto a la capacidad de uso en relación con la compresión de comprimidos. En este sentido, una partícula no DC se denomina partícula que no está expresamente recomendada por el proveedor para la compresión. Ejemplos de un grado no DC de eritritol incluyen: Zerose (TM) eritritol 16952F suministrado por Cargill. Otros ejemplos de partículas de alcohol de azúcar no DC incluyen xilitol no DC como Xivia C de Dupont, isomalt no DC como Isomalt GS de Beneo Paltinit, manitol no DC como Pearlitol de Roquette, maltitol no DC como Maltisorb. P200 de Roquette. Ejemplos de un grado de eritritol comprimible directamente (DC) incluyen Zerose™ DC 16966 también suministrado por Cargill.
- 15 Otros ejemplos de alcoholes de azúcar DC incluyen partículas de sorbitol provistas como, p. ej., Neosorb ® P 300 DC de Roquette, partículas de manitol provistas como, p. ej., Pearlitol ® ID 300DC o Pearlitol 200 SD de Roquette, maltitol provisto como, p. ej., SweetPearl ® P 300 DC, xilitol provisto como, p. ej., Xylisorb ® 200 DC o Xylitab de Dupont.
- 20 Los alcoholes de azúcar no comprimibles directamente (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.
- 25 Los alcoholes de azúcar comprimibles directamente (DC) pueden incluir 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.
- 30 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, p. ej., sorbitol, que es directamente comprimible por naturaleza, o pueden ser otros alcoholes de azúcar que han sido preprocesados, p. ej., mediante granulación con un aglutinante adecuado, para obtener partículas que, cuando se comprimen, pueden encapsular las partículas de alcohol de azúcar no DC en un comprimido mecánicamente estable. Al mismo tiempo, las partículas de alcohol de azúcar no DC sirven como un medio para la salvación, lo cual es atractivo para el usuario y también sirve para disolver las partículas de alcohol de azúcar DC cuando el comprimido se mastica lo más rápido posible.
- 35 Según realizaciones de la invención, se pueden agregar sabores encapsulados o principios activos a la mezcla final de materias primas antes de la compresión.
- 40 Diferentes métodos de encapsulación de sabores o principios activos, que pueden referirse a sabores o principios activos mezclados en las materias primas que se comprimirán en la goma de mascar, pueden incluir, p. ej., secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, recubrimiento con película, coacervación, método de doble emulsión (tecnología de extrusión) o formación de perlas.
- 45 Los materiales a utilizar para los métodos de encapsulación descritos anteriormente pueden incluir, p. ej., gelatina, proteína de trigo, proteína de soja, caseinato de sodio, caseína, goma arábiga, almidón modificado, almidones hidrolizados (maltodextrinas), alginatos, pectina, carragenina, goma xantana, goma de algarroba, quitosano, cera de abejas, cera de candelilla, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, zeína y/o sacarosa.
- 50 Preferentemente, estos principios se deben añadir después de cualquier calentamiento o mezcla significativos. En otras palabras, los principios activos se deben añadir preferiblemente inmediatamente antes de la compresión del comprimido final.
- 55 Si se aplica la presente invención en relación con la goma de mascar, la adición de principios activos se puede mezclar con cuidado con granulados de base de goma premezclados y otros ingredientes como, por ejemplo, los ingredientes estipulados en las presentes reivindicaciones, inmediatamente antes de la compresión final del comprimido.
- 60 Los principios activos enumerados a continuación, que no son relevantes para su administración a la garganta, solo se enumeran como principios activos opcionales.
- 65 En una realización, el comprimido según la invención comprende una sustancia farmacéutica, cosmética o biológicamente activa. Ejemplos de dichas sustancias activas, de las que se encuentra una lista completa, p. ej., en el documento WO 00/25598, que se incorpora en la presente memoria como referencia, incluyen fármacos, complementos dietéticos, agentes antisépticos, agentes de ajuste del pH, agentes antibacaco y sustancias para el cuidado o tratamiento de la cavidad bucal y los dientes como, por ejemplo, peróxido de

hidrógeno y compuestos capaces de liberar urea durante la masticación. Ejemplos de sustancias activas útiles en forma de antisépticos incluyen sales y derivados de guanidina y biguanidina (por ejemplo, diacetato de clorhexidina) y los siguientes tipos de sustancias con solubilidad en agua limitada: compuestos de amonio cuaternario (p. ej., ceramina, cloroxilenol, cristal violeta, cloramina), aldehídos (p. ej., paraformaldehído),  
 5 derivados de decualina, polinoxilina, fenoles (p. ej., timol, p-clorofenol, cresol), hexaclorofeno, compuestos de anilida salicílica, triclosán, halógenos (yodo, yodóforos, cloroamina, sales de ácido diclorocianúrico), alcoholes (alcohol 3,4- diclorobencílico, alcohol bencílico, fenoxietanol, feniletanol), cf. también Martindale, La Farmacopea Extra, 28.<sup>a</sup> edición, páginas 547-578; sales metálicas, complejos y compuestos con limitada solubilidad en agua como, por ejemplo, sales de aluminio (por ejemplo, sulfato de aluminio y potasio  
 10  $A1K(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ) y sales, complejos y compuestos de boro, bario, estroncio, hierro, calcio, zinc (acetato de cinc, cloruro de cinc, gluconato de cinc), 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 contienen flúor (como, por ejemplo, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, aminofluoruros, fluoruro de estaño), fosfatos, carbonatos y selenio. Se pueden encontrar más sustancias activas en el documento J. Dent. Res. Vol. 28 n.º 2, páginas 160-171, 1949.

Ejemplos de sustancias activas en forma de agentes que ajustan el pH en la cavidad oral incluyen: ácidos como, por ejemplo, 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  
 20 aceptables como, por ejemplo, carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, sulfatos u óxidos de sodio, potasio, amonio, magnesio o calcio, especialmente magnesio y calcio.

Los principios activos pueden comprender los compuestos descritos a continuación o derivados de los mismos, pero no se limitan a ellos: acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, buprenorfina, bromhexina, celcoxib, codeína,  
 25 difenhidramina, diclofenaco, etoricoxib, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, lumiracoxib, morfina, naproxeno, oxicodona, parecoxib, piroxicam, pseudoefedrina, rofecoxib, tenoxicam, tramadol, valdecoxib, carbonato de calcio, magaldrato, disulfiram, bupropión, nicotina, azitromicina, claritromicina, clotrimazol, eritromicina, tetraciclina, granisetron, ondansetrón, prometazina, tropisetron, bromfeniramina, ceterizina, leco-ceterizina, clorciclizina, Clorfeniramina, Clorfeniramina, Difenhidramina, Doxilamina, Fenofenadina, Guaifenesina, Loratidina, des-Loratidina, Feniltoloxamina, Prometazina, Piridamina, Terfenadina, Troxerutina, Metildopa, Metilfenidato, Benzalcon. Cloruro, Benzeth. Cloruro, Cetilpirida. Cloruro, Clorhexidina, Ecabet-sodio, Haloperidol, Alopurinol, Colquinina, Teofilina, Propanolol, Prednisolona, Prednisona, Fluoruro, Urea, Actot, Glibenclamida, Glipizida, Metformina, Miglitol, Repaglinida, Rosiglitazona, Apomorfina, Cialis, Sildenafil, Vardenafil, Difenoxilato, Simeticona, Cimetidina, Famotidina, Ranitidina, Ratinidina, Cetrizina, Loratadina,  
 30 Aspirina, Benzocaína, Dextrometorfano, Fenilpropanolamina, Pseudoefedrina, Cisapride, Domperidona, Metoclopramida, Aciclovir, Diocilsulfosuccinato, Fenoltaleína, Almotriptán, Eletriptán, Ergotamina, Migea, Naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, sales de aluminio, sales de calcio, sales ferrosas, sales de plata, sales de zinc, anfotericina B, clorhexidina, miconazol, triamcinol onacetona, melatonina, fenobarbital, cafeína, benzodiazepinas, hidroxizina, meprobamato, fenotiazina, buclizina, brometazina, cinarizina, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, bufiomedil, anfetamina, cafeína, efedrina, orlistat, fenilefedrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, sibutramina, ketoconazol, nitroglicerina, nistatina, progesterona, testosterona, vitamina B12, vitamina C, vitamina A, vitamina D, vitamina E, pilocarpina, aminoacetato de aluminio, cimetidina, esomeprazol, famotidina, lansoprazol, óxido de magnesio, nizatida y/o ratinidina.

45 La invención es adecuada para aumentar o acelerar la liberación de agentes activos seleccionados entre el grupo de suplementos dietéticos, composiciones orales y dentales, agentes antisépticos, agentes de ajuste del pH, agentes antibacilo, edulcorantes, saborizantes, agentes aromáticos o fármacos. Algunos de ellos se describirán a continuación.

50 Los agentes activos que se utilizarán 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, típicamente inferior a 10 g/100 mL, incluidas las sustancias que son totalmente insolubles en agua. Ejemplos son medicamentos, suplementos dietéticos, composiciones orales, agentes antibacilo, edulcorantes muy potentes,  
 55 agentes de ajuste del pH, saborizantes, etc.

Otros principios activos son, por ejemplo, paracetamol, benzocaína, cinarizina, mentol, carvona, cafeína, diacetato de clorhexidina, clorhidrato de ciclizina, 1,8-cineol, nandrolona, miconazol, mistatina, fluoruro de sodio, nicotina, cloruro de cetilpiridinio, otros compuestos de amonio cuaternario, vitamina E, vitamina A, vitamina D, glibenclamida o derivados de la misma, progesterona, ácido acetilsalicílico, dimenhidrinato,  
 60 ciclizina, metronidazol, hidrogenocarbonato de sodio, los componentes activos del ginkgo, los componentes activos del propóleo, los componentes activos del ginseng, metadona, aceite de menta, salicilamida, hidrocortisona o astemizol.

65 Ejemplos de agentes activos en forma de complementos dietéticos son, por ejemplo, sales y compuestos que tienen el efecto nutritivo de la vitamina B2 (riboflavina), B12, ácido fólico, ácido fólico, niacina, biotina,

glicerofosfatos poco solubles, aminoácidos, las vitaminas A, D, E y K, minerales en forma de sales, complejos y compuestos que contienen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, yodo, manganeso, cromo, selenio, molibdeno, potasio, sodio o cobalto.

5 Además, se hace referencia a listas de nutricionistas aceptados por las autoridades de diferentes países como, por ejemplo, el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos, Título 21, Sección 182.5013.182 5997 y 182.8013-182.8997.

10 Ejemplos de agentes activos en forma de antisépticos son, por ejemplo, sales y compuestos de guanidina y biguanidina (por ejemplo, diacetato de clorhexidina) y los siguientes tipos de sustancias con solubilidad limitada en agua: compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, ceramina, cloroxilenol, violeta cristal, cloramina), aldehídos (por ejemplo, paraformaldehído), compuestos de decualina, polinoxilina, fenoles (por ejemplo, timol, paraclorofenol, cresol), hexaclorofeno, compuestos de anilida salicílica, triclosán, halógenos (yodo, yodóforos, cloroamina, sales de ácido diclorocianúrico), alcoholes (alcohol 3,4- diclorobencílico, alcohol bencílico, fenoxietanol, feniletanol), cf. además Martindale, la Farmacopea Extra, 28.<sup>a</sup> edición, páginas 547-578; sales metálicas, complejos y compuestos con solubilidad limitada en agua como, por ejemplo, sales de aluminio, (por ejemplo, sulfato de aluminio y potasio  $A1K(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ) y además 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, vanadio deben incluirse; otras composiciones para el cuidado de la boca y los dientes: por ejemplo; sales, complejos y compuestos que contienen flúor (como, por ejemplo, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, aminofluoruros, fluoruro estañoso), fosfatos, carbonatos y selenio.

25 Es preciso ver además el documento J. Dent.Res. Vol. 28 n.º 2, páginas 160-171, 1949, en donde se describe una amplia gama de compuestos probados.

30 Ejemplos de agentes activos en forma de agentes que ajustan el pH en la cavidad oral incluyen, por ejemplo: ácidos aceptables como, por ejemplo, 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, por ejemplo, carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, sulfatos u óxidos de sodio, potasio, amonio, magnesio o calcio, especialmente magnesio y calcio.

35 Ejemplos de agentes activos en forma de agentes antitabaco incluyen, por ejemplo: nicotina, polvo de tabaco o sales de plata, por ejemplo, acetato de plata, carbonato de plata y nitrato de plata.

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

40 Ejemplos de agentes activos en forma de medicamentos incluyen cafeína, ácido salicílico, salicilamida y sustancias relacionadas (ácido acetilsalicílico, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio), paracetamol, sales de pentazocina (clorhidrato de pentazocina y lactato de pentazocina), 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 sustancias adecuadas y sales de los mismos descritas el documento *Pharm. Int.*, Nov.85, páginas 267-271, de Barney H. Hunter y Robert L. Talbert, nitroglicerina, tetranitrato de eritritilo, estricnina y sales de los mismos, lidocaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de etorfina, atropina, insulina, enzimas (por ejemplo papaína, tripsina, amiloglicosidasa, glucosaoxidasa, estreptoquinasa, estreptodornasa, dextranasa, alfa amilasa), polipéptidos (oxitocina, gonadorelina, (LH.RH), acetato de desmopresina (DDAVP), clorhidrato de isoxsuprina, compuestos de ergotamina, cloroquina (fosfato, sulfato), isosorbida, demoxitocina, heparina.

50 Otros principios activos incluyen beta-lupeol, Letigen®, citrato de sildenafil y derivados de los mismos.

55 Otros ejemplos de principios activos incluyen productos dentales que incluyen carbamida, fosfopéptido de la caseína CPP; Clorhexidina, Di acetato de clorhexidina, Cloruro de clorhexidina, Di gluconato de clorhexidina, Hexetedina, Cloruro de estroncio, Cloruro de potasio, Bicarbonato de sodio, Carbonato de sodio, ingredientes que contienen flúor, Fluoruros, Fluoruro de sodio, Fluoruro de aluminio.

60 Otros ejemplos de principios activos incluyen fluoruro de amonio, fluoruro de calcio, fluoruro estañoso, 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 octadecilo, trihidroxietil estearil Propilendiamina Fluoruro de dihidrogeno

65 Otros ejemplos de principios activos incluyen vitaminas. Las vitaminas incluyen A, B1, B2, B6, B12, ácido folínico, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, biotina, C, D, E, K. Los minerales incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, yodo, manganeso, cromo, selenio y molibdeno. Otros principios activos incluyen:

Q10®, enzimas. Medicamentos naturales que incluyen el ginkgo biloba, el jengibre y el aceite de pescado.

Otros ejemplos de principios activos incluyen fármacos para la migraña como, por ejemplo, antagonistas de la serotonina: sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán; fármacos para las náuseas como, por ejemplo, ciclizina, cinarizina, dimenhidramina, difenhidramina; fármacos para la fiebre del heno como, por ejemplo, cetirizina, loratidina; fármacos para aliviar el dolor como, por ejemplo, buprenorfina, tramadol; fármacos para enfermedades orales como, por ejemplo, miconazol, anfotericina B, triamcinolonacetona; y los fármacos cisaprid, domperidona, metoclopramida. 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 de principios activos para la garganta seleccionados de acetilcisteína, ambroxol, amilmetacresol, benzocaína, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bromhexina, cetirizina, cetilpiridinio, clorhexidina, bromhidrato 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 de sodio, menta verde, zinc o cualquier combinación de los mismos; principios activos para el tracto gastrointestinal seleccionados de alginato, atenolol, aspirina (ácido acetilsalicílico), ampicilina, aminosalicilatos, ácido cítrico anhidro, aspirina, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bupropión, cafeína, calcio, carbonato de calcio, cetirizina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, desloratadina, dexlansoprazol, difenhidramina HC1, citrato de difenhidramina, dimenhidrinato, docusato eritromicina, dopamina, esomeprazol, famotidina, fexofenadina HC1, guaifenesina, hidrotalcita, ibuprofeno, ketoprofeno, enzima lactasa, lansoprazol, loratadina, lorcaserina, loperamida, loperamida HC1, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, melatonina, metanfetamina HC1, metoclopramida, metronidazol, montelukast, micostatina, naltrexona, naproxeno, naproxeno sódico, nizatidina, omeprazol, ondansetrón, orlistat, pantoprazol, paracetamol (acetaminofén), pectina, HC1 de fentermina, polypodium leucotomos, prednisolona, prednisona, progesterona, propranolol, bromuro de propantelina, HC1 de pseudoefedrina, fentermina, rabeprazol, ranitidina, roflumilast, hidróxido de butilo de escopoloamina, simeticona, sodio, bicarbonato de sodio, docusato de sodio, 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, e principios activos para absorción bucal seleccionados de atenolol, baclofeno, cafeína, carvedilol, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, propionato de fluticasona, maleato, desmopresina, clorhidrato de diltiazem, succinato de doxilamina, micostatina, nicotina, nifedipina, nitroglicerina, omeprazol, ondansetrón, oximetazolina HC1, oxitocina, fenilefrina, piroxicam, prednisona, propranolol, sulfato de salbutamol, hidróxido de butilo de escopoloamina, sumatriptán, triamcinolonacetona y 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, los ácidos grasos de sacarosa tienen preferiblemente un contenido de palmitato de al menos el 40 %, como, por ejemplo, de al menos el 50 %.

Cuando se incluye una base de goma en la formulación, los alcoholes de azúcar constituyen típicamente entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95 % en peso del comprimido, más típicamente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80 % en peso, como, por ejemplo, entre el 30 y el 70 % o entre el 30 y el 60 % en peso del comprimido.

En tal realización de la invención, el comprimido comprende, además, además de los alcoholes de azúcar ya descritos, materiales seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes a granel, sabores, aglutinantes secos, coadyuvantes de 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.

Los alcoholes de azúcar adecuados constituyen típicamente entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 99,9 % en peso del comprimido como, por ejemplo, entre aproximadamente el 80 y aproximadamente el 99 % en peso del comprimido.

Los agentes edulcorantes artificiales de alta intensidad también se pueden utilizar solos o en combinación con los edulcorantes anteriores. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos incluyen, entre otros, sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrocalconas, taumatina, monelina, esteviósido (edulcorante de intensidad natural) y similares, solos o en combinación. Para proveer una dulzura y una percepción del sabor más duraderas, puede ser deseable encapsular o controlar de otro modo la liberación de al menos una porción de los edulcorantes artificiales. Se pueden utilizar técnicas como, por ejemplo, granulación húmeda, granulación con cera, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, conservación, encapsulación en células de levadura y extrusión de fibra para lograr las características de liberación deseadas. La encapsulación

de los agentes edulcorantes también se puede proveer utilizando otro componente del comprimido como, por ejemplo, un compuesto resinoso.

5 El nivel de uso del edulcorante artificial variará considerablemente y dependerá de factores como, por ejemplo, la potencia del edulcorante, la velocidad de liberación, el dulzor deseado del producto, el nivel y tipo de sabor utilizado y consideraciones de coste. Por lo tanto, el nivel activo del edulcorante artificial puede variar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 8 % en peso (preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 8 % en peso). Cuando se incluyen portadores utilizados para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente más alto. Se pueden utilizar combinaciones de edulcorantes azucarados y/o no azucarados en la formulación de los comprimidos.

10 Un comprimido según la invención puede, si se desea, incluir uno o más rellenos/texturizantes que incluyen como ejemplos, carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, piedra caliza molida, compuestos de silicato como, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, 15 óxido de titanio, mono- fosfatos di- y tricálcicos, polímeros de celulosa y combinaciones de los mismos.

Las Figs. 1a y 1b ilustran una realización de un comprimido 10 oral según una realización de la invención. La Fig. 1a muestra el comprimido oral desde un lado y la fig. 1b muestra el comprimido desde arriba.

20 La composición y la manera en la que el comprimido se fabrica o se puede fabricar se describen en otra parte de la solicitud y los detalles relativos a la estructura y el funcionamiento de este comprimido 10 también se indican y explican con más detalle con referencia a la fig. 4 y la fig. 5.

25 Las Figs. 2a y 2b ilustran una versión de dos módulos de un comprimido oral según una realización de la invención. La Fig. 2a muestra el comprimido oral desde un lado y la fig. 2b muestra el comprimido desde arriba.

La composición y la manera en la que el comprimido se fabrica se describen en otra parte de la solicitud.

30 Los detalles relativos a la estructura y el funcionamiento de este comprimido 10 también se indican y explican con más detalle con referencia a las figs. 4, 5 y 6.

35 La intención con esta ilustración es dar un ejemplo de una forma física, que puede ser aplicable dentro del alcance de la invención. La intención es también ilustrar cómo se entiende y se aplica el término "un módulo" a lo largo de la descripción, es decir, que un módulo se refiere a una población de múltiples partículas y las partículas se han comprimido juntas para formar un módulo. El término módulo se aplica para indicar que un módulo comprende una población de partículas comprimidas y otro módulo comprende otra población de partículas comprimidas. Por lo tanto, en el presente contexto, se entiende que una población de partículas se refiere a múltiples partículas. Por lo tanto, una partícula singular no se entiende, por supuesto, como un módulo.

40 Los módulos suelen ser distinguibles por el ojo humano, aunque no necesariamente, en particular si los compuestos aplicados en los diferentes módulos están formados por poblaciones de partículas o mezclas de partículas de diferentes colores.

45 El comprimido 20 oral comprende un módulo 21 superior y un módulo 22 inferior. Los módulos, aquí en forma de capas, son, por tanto, físicamente distintos y cada uno comprende una población de partículas que se han comprimido. La población de los diferentes módulos, 21 y 22, puede ser típicamente diferente para muchos propósitos. Ejemplos incluyen el uso para la concepción visual, para propósitos mecánicos, p. ej., para proveer resistencia, para propósitos médicos y, por supuesto, también para maximizar el efecto deseado del alcohol de azúcar no DC contenido en el comprimido.

50 En una realización preferida, la mayor parte de los alcoholes de azúcar no DC aplicados está comprendida en el módulo 21 superior y el módulo 22 inferior está compuesto principalmente de componentes DC, es decir, componentes como, por ejemplo, alcoholes de azúcar, rellenos, sabores, colores, etc., utilizados convencionalmente para la compresión directa. En realizaciones de la invención, un primer módulo, aquí el módulo 22 inferior, puede considerarse y aplicarse como un módulo de soporte que soporta otro módulo, aquí el módulo 21 superior. El beneficio de esta división en el diseño de propiedades es que el módulo que contiene las partículas de alcohol de azúcar no DC puede comprender cantidades sustanciales de partículas de alcohol de azúcar no DC incluso a pesar del hecho de que la propia resistencia mecánica de los módulos se debilita sustancialmente, ya que la resistencia estructural de los módulos de soporte puede diseñarse para garantizar que la resistencia estructural general del comprimido sea suficiente para obtener la friabilidad y la apariencia de comprimido deseadas. Este enfoque de diseño multimodular es de aún más interés 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 a partir del alto contenido aplicado de partículas de alcohol de azúcar no DC en el módulo relativamente débil.

65 Las Figs. 3a y 3b ilustran una versión de tres módulos de un comprimido 30 oral según una realización de la

invención. La Fig. 3a muestra el comprimido 30 oral desde un lado y la fig. 3b muestra el comprimido desde arriba.

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

5 El módulo 31 superior puede estar formado, como se explicó en relación con el módulo superior de las figs. 2a y 2b, por una población de partículas que comprende una cantidad efectiva de partículas de alcohol de azúcar no DC. La capa intermedia puede comprender partículas de alcohol de azúcar no DC adicionales y/o un principio activo deseado.

10 El módulo 32 inferior puede comprender cantidades sustanciales de partículas DC como, por ejemplo, alcohol(es) de azúcar, rellenos, algún aglutinante y otros ingredientes relevantes que permiten que el módulo 32 inferior forme un soporte estructural para al menos el módulo 31 superior.

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

20 Dicha parte 40 de un comprimido puede, dentro del alcance de la invención, comprender al menos dos tipos diferentes de partículas, a saber, partículas 41 de alcohol de azúcar no DC y partículas 42 DC. Los alcoholes de azúcar no DC preferidos, pero no limitantes son eritritol no DC y xilitol no DC, ya que estos alcoholes de azúcar no DC han demostrado ser eficaces para obtener el efecto deseado. Las partículas 41 no DC ilustradas, aunque se indican en las figuras con la misma expresión gráfica, pueden comprender, por supuesto, partículas de alcohol de azúcar no DC del mismo tipo, pero también pueden comprender una mezcla de dos o más partículas de alcohol de azúcar no DC.

25 Las partículas se distribuyen uniformemente entre múltiples partículas 42 DC dentro del módulo especificado. Las partículas 42 DC, aunque se indican en la figura como partículas del mismo tipo, pueden incluir diferentes tipos de partículas de alcohol de azúcar DC, partículas de sabor, aglutinantes, etc. La intención de la figura es ilustrar que las partículas 41 de alcohol de azúcar no DC en la práctica tienen que distribuirse homogéneamente entre las partículas 42 DC en el comprimido 40 oral final. Puede que no sea suficiente que las partículas no DC y las partículas DC se mezclen homogéneamente en alguna etapa durante la preparación del proceso de formación de comprimidos. La mezcla homogénea se debe mantener preferiblemente en el comprimido 40 oral final para promover el efecto deseado y obtener un comprimido mecánicamente estable. Se puede obtener un efecto ventajoso adicional de las partículas de alcohol de azúcar no DC distribuidas uniformemente a través de una salivación ventajosa y aumentada durante la masticación de un comprimido.

40 En términos prácticos, la comprensión y concepción de la distribución uniforme de las partículas de alcohol de azúcar no DC en el módulo de comprimido relevante pueden ser muy difícil de definir, ya que dichas definiciones son muy difíciles de monitorear y controlar durante el procesamiento del comprimido, pero ha sido posible establecer un proceso a escala industrial, donde la mezcla que contiene las cantidades sustanciales de alcohol(es) de azúcar no DC puede establecerse durante todo el proceso hasta el comprimido final. Dicho proceso puede, p. ej., validarse mediante la fabricación de prueba de una secuencia de comprimidos donde se determina la variación del contenido de alcohol de azúcar no DC de los comprimidos fabricados.

45 Se observa que las partículas 41 no DC forman pequeñas subáreas o subespacios en el comprimido oral final o el módulo relevante del comprimido final, p. ej., los módulos 21 y 31 superiores. Estas subáreas se denominan en otras partes de la presente solicitud áreas no DC discretas y pueden estar formadas por partículas no DC individuales o grupos muy pequeños de estas partículas no DC. Por lo tanto, se pretende que estas áreas no DC discretas estén contenidas dentro de una matriz formada por partículas de alcohol de azúcar DC u otras partículas DC.

50 Las áreas que no son DC, en la presente realización, las partículas 41 de alcohol de azúcar no DC se incluyen así en cantidades sustanciales en el comprimido y desde una perspectiva mecánica están soportadas y contenidas por las partículas 42 DC y juntas forman una matriz que, cuando se mastica, puede poner las partículas 41 de alcohol de azúcar no DC en contacto con la cavidad oral y promover la salivación. La salivación promovida, junto con la estructura mecánica relativamente débil del módulo o comprimido que comprende las partículas de alcohol de azúcar no DC induce una rápida ruptura del comprimido y, por lo tanto, lleva las partículas no DC hacia el contacto con la cavidad oral de una manera que es completamente diferente de los comprimidos comprimidos hechos de partículas de alcohol de azúcar DC como, por ejemplo, eritritol o xilitol granulados.

60 Las áreas no DC pueden, por consiguiente, provocar una generación inducida de saliva al masticar el comprimido y también inducir y promover una disolución muy rápida y agradable de la matriz del comprimido en comparación con los comprimidos comprimidos convencionales.

65 Los principios activos pueden estar presentes tanto en forma de partículas DC como de 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 debe mantenerse lo suficientemente baja como para garantizar la estabilidad mecánica del comprimido o los módulos o, alternativamente, compensarse con partículas DC o aglutinantes relevantes. Cabe señalar que dicha compensación debe considerarse cuidadosamente, ya que puede comprometer tanto el efecto de salivación como la textura/sensación en boca durante la masticación.

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

10 En términos de componentes aplicados, la parte de comprimido ilustrada en la fig. 5 puede corresponder en gran medida a la realización descrita anteriormente de la fig. 4, pero ahora la parte de comprimido comprende partículas 51 no DC de mayor tamaño que contienen en una compresión de partículas de partículas 52 DC.

15 La intención con 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 y también se observa en este contexto 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.

20 La Fig. 6 ilustra una transición particular en un comprimido 60 con dos módulos adyacentes según una realización de la invención. La parte ilustrada actualmente de dicho comprimido puede referirse, p. ej., a la transición entre los módulos 21 y 22 del comprimido 20 como se ve en la fig. 2a. El comprimido 60 comprende partículas 61 de alcohol de azúcar no DC y partículas 62 DC en un módulo y otro módulo que comprende partículas 63 DC. La compresión de un módulo es aquí fácilmente concebible ya que la población de partículas 61 de alcohol de azúcar no DC y partículas 62 DC forma un módulo y la población de partículas 63 DC forma otro módulo. Con frecuencia, las composiciones de las partículas 62 de alcohol de azúcar DC y las partículas 63 de alcohol de azúcar DC pueden ser diferentes, dependiendo de las circunstancias específicas.

25 Nuevamente, en relación con la fig. 5 y la fig. 6, los principios activos pueden estar presentes tanto como partículas DC como 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 debe mantenerse lo suficientemente baja como para garantizar la estabilidad mecánica del comprimido o los módulos o, alternativamente, compensarse con partículas DC o aglutinantes relevantes. Cabe señalar que dicha compensación debe considerarse cuidadosamente, ya que puede comprometer el efecto de salivación y la textura/sensación en boca durante la masticación.

30 Las partículas que comprenden una base de goma también pueden estar presentes como partículas no DC y como partículas DC, aunque las partículas DC que comprenden una base de goma son altamente preferidas con respecto a las partículas que contienen una base de goma no DC. Cuando se aplican partículas que comprenden una base de goma, estas partículas se incluyen preferiblemente, pero no necesariamente, en un módulo de soporte como partículas 63 DC, p. ej., mezcladas con partículas 63 de alcohol de azúcar, como se ilustra en la fig. 6.

35 Los módulos ilustrados anteriormente están diseñados como capas. Se destaca que pueden aplicarse otras formas de módulos dentro del alcance de la invención. Ejemplos no limitativos son módulos que tienen forma de esfera, forma de diamante, forma ovalada, forma de cono, etc. Por supuesto, todas las formas relevantes deben adaptarse para ajustarse al proceso de formación de comprimidos según las medidas conocidas en la técnica.

**Ejemplos**

50 **PARTE A: ejemplos 1-18x. Preparación de comprimidos de dos capas**

Primera capa (% en peso)	Ej1x	Ej2x	Ej3x	Ej4x	Ej5x	Ej6x
Eritritol no DC	50	50	50	50	50	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

ES 3 027 414 T3

Segunda capa (% en peso) con inclusión de ACT						
Maltitol DC	93,75	93,75	94,5	94,25	94,65	44,75
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
ACT						
Cetirizina	1	-	-	-	-	-
Bromhexina	-	1	-	-	-	-
Cetilpiridinio	-	-	0,25	-	-	-
Clorhexidina	-	-	-	0,5	-	-
Amilmetacresol	-	-	-	-	0,1	-
Paracetamol	-	-	-	-	-	50

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

Primera capa (% en peso)	Ej7x	Ej8x	Ej9x	Ej10x	Ej11x	Ej12x
Eritritol no DC	50	50	50	50	50	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
Segunda capa (% en peso) con inclusión de ACT						
Xilitol DC	93,75	93,75	94,50	94,25	94,65	44,75
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
ACT						
Cetirizina	1	-	-	-	-	-
Bromhexina	-	1	-	-	-	-
Cetilpiridinio	-	-	0,25	-	-	-
Clorhexidina	-	-	-	0,5	-	-
Amilmetacresol	-	-	-	-	0,1	-
Paracetamol	-	-	-	-	-	50

## ES 3 027 414 T3

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

Primera capa (% en peso)	Ej13x	Ej14x	Ej15x	Ej16x	Ej17x	Ej18x
Eritritol no DC	50	50	50	50	50	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
Segunda capa (% en peso) con Inclusión de ACT						
Isomalt DC	93,75	93,75	94,5	94,25	94,65	44,75
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
ACT						
Cetirizina	1	-	-	-	-	-
Bromhexina	-	1	-	-	-	-
Cetilpiridinio	-	-	0,25	-	-	-
Clorhexidina	-	-	-	0,5	-	-
Amilmetacresol	-	-	-	-	0,1	-
Paracetamol	-	-	-	-	-	50

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

Las composiciones indicadas en las Tablas 1-3x anteriores son, cada una, comprimidos de dos capas con composiciones como las descritas en los ejemplos 1-18x.

- 10 Para cada 1-18x a modo de ejemplo, las materias primas se tamizan con un tamiz de 1600 micrones y luego se pesan en la cantidad adecuada según las composiciones a modo de ejemplo de las Tablas 1-3x.

Las cantidades pesadas de cada capa se añaden luego a un mezclador Turbula en un contenedor de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 5 minutos. Se añadió MgSt después de 4 minutos de mezcla.

- 15 Se observa que el principio activo ACT está presente en la segunda capa en todos los ejemplos. Cabe señalar que los seis principios activos relacionados con la garganta a modo de ejemplo no son de ninguna manera limitantes y también se observa 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. También se observa que cada comprimido puede contener más de un principio activo y también se observa que diferentes principios activos en ese caso pueden distribuirse en diferentes capas. También se observa que más de dos capas también pueden aplicarse dentro del alcance de la invención, y un diseño ventajoso, p. ej., puede incluir dos capas, una primera y una segunda capas como se especifica en la presente memoria, pero ahora añadidas con una capa intermedia que comprende uno de los principios activos aplicados.
- 20 También debe observarse que el término capa en relación con la presente realización puede denominarse en otra parte de esta solicitud como un módulo. En términos de principios activos, se observa que algunos principios activos pueden aplicarse ventajosamente en un comprimido que no es multimodular.
- 25

## ES 3 027 414 T3

Las mezclas se convierten posteriormente en comprimidos mediante 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 ahuecados para producir comprimidos, que son cóncavos y/o curvados. Evidentemente, se pueden aplicar otros tamaños y formas de moldes dentro del alcance de la invención.

10 Los comprimidos resultantes según los Ejemplos 1-18x se obtienen luego mediante formación de comprimidos con una fuerza de presión adecuada.

15 Para cada comprimido de los ejemplos 1-18x, la segunda capa, como se describe 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, a continuación, se comprime un comprimido final de dos capas a una presión mayor que la presión aplicada sobre la primera capa, produciendo así comprimidos finales de dos capas según los Ejemplos 1-18x. Se observa que los comprimidos finales de dos capas de los ejemplos 1-18x son comprimidos de 1,8 gramos y que la primera capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos y la segunda capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos.

20 A continuación, se enumeran las especificaciones de los compuestos relevantes aplicados en los ejemplos explicados anteriormente.

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

25 Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

Xilitol DC - Xylitab 200 de Dupont

Isomalt DC - Isomalt DC 101 de Beneo Paltinit

30 Maltitol DC - Sweetpearl 300 DC de Roquette

Los Ejemplos 1 a 18x de dos capas anteriores se evaluaron según la resistencia mecánica y la salivación importante se evaluó como se explica con referencia a la fig. 7.

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

40 En cuanto al efecto de salivación, se observa que la capacidad de tragar se promueve mediante el uso de los alcoholes de azúcar no DC. Para muchos usuarios, tragar 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 que se deshacen rápidamente en la boca son con frecuencia igualmente difíciles y desagradables para un usuario. Los comprimidos masticables actuales 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 sea capaz de aceptar tragar el principio activo cuando el comprimido se mastica y el principio activo está en la boca. Se puede observar una sensación en la boca mejorada y enmascaramiento del sabor. La motivación para tragar el comprimido oral masticado aumenta en gran medida mediante el uso del alcohol de azúcar no DC. Como los principios activos elegidos actualmente están dirigidos a un funcionamiento previsto en la garganta, los comprimidos masticables pueden promover así la salivación y la absorción en la garganta.

55 La Fig. 7 ilustra una medición del efecto de salivación relacionado con el Ejemplo 7x descrito anteriormente en diferentes variantes, donde se han aplicado diferentes alcoholes de azúcar no DC en un comprimido según el Ejemplo 7x sin un principio activo (se omite la cetirizina) y donde el alcohol de azúcar no DC se ha intercambiado con alternativas al eritritol no DC aplicado en el Ejemplo 1x. El sorbitol se aplica como un alcohol de azúcar DC representativo de referencia.

60 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 granulada del Ejemplo 7x con la misma cantidad de alcohol de azúcar no DC,

65 ISX3 se refiere a una variante de isomalt no DC del Ejemplo 7x con la misma cantidad de alcohol de azúcar no DC,

## ES 3 027 414 T3

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 e

5

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

10

La generación de saliva medida con referencia a la fig. 7x 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 como una función del tiempo (minutos).

15

Se observa que la generación de saliva a partir 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 es menos que asombrosa en relación con ISX4, es decir, el ejemplo 7x de eritritol no DC. Por lo tanto, se observa que el efecto de salivación aumenta mucho tiempo después de que se haya ingerido o recolectado la mayor parte del comprimido a base de eritritol no DC durante la medición.

20

PARTE B: ejemplos 1-38. Preparación de comprimidos de dos capas

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

25

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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*La limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350 N. \*\*Sorbitol no granulado.

Materia prima (% en peso) Primera capa	Ej7	Ej8	Ej9	Ej10	Ej11	Ej12
Xilitol no DC	50	-	-	-	-	-
Sorbitol**	-	50	-	-	-	-
Isomalt no DC	-	-	50	-	-	-
Eritritol no DC	-	-	-	50	-	-
Manitol no DC	-	-	-	-	50	-

### ES 3 027 414 T3

Materia prima (% en peso) Primera capa	Ej7	Ej8	Ej9	Ej10	Ej11	Ej12
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 a 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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*La limitación del método significa la resistencia máxima al crujido que se puede medir hasta 350 N. \*\*Sorbitol no granulado.

5

Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej1-12	Ej13-24	Ej25-36
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

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

10

Materia prima (% en peso) Primera capa	Ej37	Ej38
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
Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej37	Ej38
Eritritol DC	94,75	-
Manitol DC	-	94,75
Sabor	4	4
HIS	0,25	0,25

## ES 3 027 414 T3

Materia prima (% en peso)	Ej37	Ej38
Primera capa		
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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*La limitación del método significa la resistencia máxima al crujido, que puede medirse hasta 350 N.

5

### Flujo de proceso

10 Las composiciones indicadas en las Tablas 1A, 1B y 2 anteriores se procesan cada una en comprimidos de dos capas con composiciones como las descritas en los ejemplos 1-12, 13-24 y 25-36. En otras palabras, los ejemplos 1-12 son comprimidos de dos capas con una primera capa según las Tablas 1A y 1B y 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 como se muestra en la Tabla 2.

15 La composición de la Tabla 3 se procesa asimismo en comprimidos de dos capas correspondientes de cada una de las composiciones como se indica en los ejemplos 37 y 38.

20 Para cada ejemplo 1-38, las materias primas se tamizan con un tamiz de 1600 micrones y luego se pesan en la cantidad adecuada según las composiciones a modo de ejemplo de las Tablas 1A a 3.

Las cantidades pesadas se añaden luego a un mezclador Turbula en un contenedor de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 5 minutos. Se añadió MgSt después de 4 minutos de mezcla.

25 Las mezclas se convierten posteriormente en comprimidos mediante una Piccola RIVA DC-SC-041-2 o una Fette 3090i.

30 Los moldes aplicados tienen secciones transversales circulares con diámetros de 16 mm y están ahuecados para producir comprimidos, que son cóncavos y/o curvados. Evidentemente, se pueden aplicar otros tamaños y formas de moldes dentro del alcance de la invención.

Los comprimidos resultantes según los Ejemplos 1 a 38 se obtienen luego mediante formación de comprimidos con una fuerza de presión adecuada.

35 Para cada comprimido de los ejemplos 1 a 38, la segunda capa, como se describe en la Tabla 2 y 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 alimenta luego al molde y, a continuación, se comprime un comprimido final de dos capas a una presión más alta que la presión aplicada sobre las primeras capas, produciendo así comprimidos finales de dos capas según los Ejemplos 1 a 38. Se observa que los comprimidos finales de dos capas de los ejemplos 40 1 a 38 son comprimidos de 1,8 gramos y que la primera capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos y la segunda capa de los comprimidos pesa 0,9 gramos.

A continuación, se enumeran las especificaciones de los compuestos relevantes aplicados en los ejemplos explicados anteriormente.

45

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

Xilitol no DC: Xivia C de Dupont

50

Sorbitol no granulado de PharmSorbidex de Cargill

Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

55

Manitol no DC: Pearlitol de Roquette

Maltitol no DC: Maltisorb. P200 de Roquette

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

## ES 3 027 414 T3

Eritritol DC - Zerose 16966 de Cargill

Xilitol DC - Xylitab 200 de Dupont

5 Isomalt DC - Isomalt DC 101 de Beneo Paltinit

Manitol DC - Pearlitol SD200 de Roquette

10 Maltitol DC - Sweetpearl 300 DC de Roquette

Ejemplos 39-41

Materia prima (% en peso) 1 capa	Ej39	Ej40	Ej41
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

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

Todos los ingredientes se recibieron en forma de polvo.

20 Isomalt DC - Isomalt DC 101 de Beneo Paltinit

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

25 CaCO3 DC: Scoralite 97 PVP de Scora

Flujo de proceso

30 Para cada uno de los ejemplos 39 a 41, las materias primas se tamizan con un tamiz de 1600 micrones y luego se pesan en la cantidad adecuada según las composiciones a modo de ejemplo de la Tabla 3B.

Para cada ejemplo, las cantidades pesadas se añaden luego a un mezclador Turbula en un contenedor de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 4 minutos y luego se agrega estearato de magnesio y se mezcla durante un minuto más.

35 Los comprimidos resultantes según los ejemplos 39-41 se obtienen entonces por compactación de las mezclas mediante un Piccola RIVA DC-SC-041-2. También se puede utilizar una Fette 3090i.

Evaluación

Ej	Experiencia sensorial total	Comprimido masticable de rápida disolución adecuado	Efecto de hidratación inicial 1-5
	Buena/ Aceptable(Acc)/Pobre		1 bajo  5 alto
13	Acc	Un poco duro de masticar al principio, se desintegra con una sensación crujiente, muchas partículas grandes durante mucho tiempo.	4
14	Pobre	Masticable duro inaceptable - no masticable ni completamente soluble dentro de los primeros 30 segundos.	2
15	Pobre	Muy duro y difícil de desintegrar. La salivación aumenta pero con muchas partículas grandes no disueltas durante los primeros 30 segundos.	3
16	Buena	Agradable comprimido crujiente de rápida disolución.	5
17	Pobre	Masticación suave al principio, sensación en boca diferente. Sensación pegajosa. No se disuelve lo suficientemente rápido ni provee un efecto de hidratación agradable	2
18	Pobre	Al principio es duro para masticar. Tiene una sensación arenosa y muy desmenuzable. Genera salivación pero tiene una sensación de líquido arenoso.	4

Tabla 3C — Evaluación sensorial de los Ejemplos 13-18.

5

Los Ejemplos 13 a 18 de dos capas anteriores fueron evaluados según tres parámetros por un panel de prueba.

10

Dos de los parámetros fueron la idoneidad como comprimido masticable y un parámetro fue el efecto de hidratación percibido. Debido a la naturaleza más compleja de un comprimido de dos capas, se evaluaron dos parámetros más, a saber, la resistencia al crujido y la friabilidad.

15

En primer lugar, se observó que el efecto de hidratación se consideró relativamente alto para los ejemplos 13, 15, 16 y 18, es decir, los ejemplos basados en xilitol no DC, isomalt no DC, eritritol no DC y maltitol no DC. El efecto de hidratación se consideró representativo o igual al efecto de salivación descrito en otro lugar.

20

El panel de prueba indicó claramente que el proceso de masticación general y la sensación en boca no fueron menos que impresionantes en relación con el Ejemplo 16 basado en eritritol no DC. También se observó que el panel de prueba identificó que el xilitol no DC del ejemplo 13 y el maltitol no DC del ejemplo 18 tenían un efecto de hidratación impresionante en comparación con, p. ej., el ejemplo basado en sorbitol.

25

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 con una primera capa como se indica en la Tabla 1A y la Tabla 1B y una segunda capa a base principalmente de xilitol DC como se indica en la Tabla 2.

30

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

La friabilidad se mide según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7, utilizando un comprobador de friabilidad farmacéutica PTF 10E de Pharma Test.

35

La Fig. 7 ilustra una medición del efecto de salivación relacionado con los Ejemplos 13 a 18 descritos anteriormente, donde se han aplicado diferentes alcoholes de azúcar no DC. El sorbitol se aplica como referencia como alcohol de azúcar DC representativo.

ISX1 se refiere al ejemplo 13 de xilitol no DC.

## ES 3 027 414 T3

ISX2 se refiere al ejemplo 14 de sorbitol,

ISX3 se refiere al ejemplo 15 de isomalt no DC.

5 ISX4 se refiere al ejemplo 16 de eritritol no DC.

ISX5 se refiere al ejemplo 17 de manitol no DC e

10 ISX6 se refiere al ejemplo 18 de maltitol 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.

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

Se observa que la generación de saliva a partir de todos los alcoholes de azúcar no DC es impresionante al principio, pero también se observa que la generación de saliva a lo largo del tiempo no es menos que asombrosa en relación con ISX4, es decir, el ejemplo 16 de eritritol no DC. Por lo tanto, se observa que el efecto de salivación aumenta mucho tiempo después de que se haya tragado o recogido la mayor parte del comprimido a base de eritritol no DC durante la medición. También se observa que el efecto de salivación percibido inicialmente relativamente bajo del ejemplo 14, es decir, el ejemplo a base de sorbitol, confirma la evaluación sensorial descrita anteriormente.

25 Ejemplos 42-43. Preparación de comprimidos de dos capas con un comprimido ODT

Materia prima (% en peso)	Ej42	Ej43
Primera capa		
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
Materia prima	Ej42	Ej43
(% en peso) Segunda capa		
Pearlitol Flash**	-	98,8
Xilitol DC	98,8	-
Sabor	1	1
HIS	0,2	0,2
Estearato de magnesio	1	1

30 Tabla 4 — Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa donde la capa que comprende Pearlitol Flash es una capa ODT. La relación de la capa 1 con la capa 2 es 55:45. El peso del comprimido es 1,5 g. Por lo tanto, el peso de la capa 1 es 0,825 g, mientras que el peso de la capa 2 es 0,675 g. Las cantidades se dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. Pearlitol Flash\*\* es una marca registrada de Roquette y es un compuesto que combina robustez con desintegración rápida y consta de manitol y almidón, desarrollado específicamente para propiedades desintegrantes, derritiéndose instantáneamente en la boca en una textura cremosa, ligeramente dulce.

35

## ES 3 027 414 T3

Materia prima	Ej43B	
(% en peso) Primera capa		
Eritritol no DC	55	
Isomalt DC	34,75	
Sabor	4	5
HIS	0,25	
Estearato de magnesio	1	
Aglutinante HPC	5	
Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej43B	
	10	
Manitol DC	85	
Celulosa Microcristalina (MCC)	5	
Aglutinante CrosPovidona	8	
Sabor	1	15
HIS	1	

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

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

Materia prima	Ej44	Ej45	Ej46
(% en peso) 1 capa			
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
Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej44	Ej45	Ej46
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

- 10 Tabla 5 — Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa. La relación 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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*La limitación del método significa la resistencia máxima al crujido, que puede medirse hasta 350 N.

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

## ES 3 027 414 T3

Materia prima (% en peso) 1 capa	Ej47	Ej48	Ej49	Ej50
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
Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej47	Ej48	Ej49	Ej50
Xilitol DC	91,9	91,9	91,9	91,9
CaCO <sub>3</sub> 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

Tabla 6 — Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa. La relación 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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido.

\*La limitación del método significa la resistencia máxima al crujido, que puede medirse hasta 350 N.

### Flujo de proceso

Las composiciones indicadas en las Tablas 4, 4B, 5 y 6 anteriores se procesan cada una en comprimidos de dos capas 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 micrones y luego se pesan en la cantidad adecuada según las composiciones a modo de ejemplo.

Las cantidades pesadas se añaden luego a un mezclador Turbula en un contenedor de acero inoxidable y se mezclan a 50 rpm durante 5 minutos. Si corresponde, se agrega estearato de magnesio después de 4 minutos de mezcla.

Las mezclas se convierten luego en comprimidos mediante 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 ahuecados para producir comprimidos, que son cóncavos y/o curvados. Evidentemente, se pueden aplicar otros tamaños y formas de moldes dentro del alcance de la invención.

Los comprimidos resultantes según los Ejemplos 42-50 y 43B se obtienen luego mediante compactación con una fuerza de presión adecuada.

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, se comprime un comprimido final de dos capas a una presión mayor que la presión aplicada sobre las primeras capas, produciendo así comprimidos finales de dos capas según los Ejemplos 44-50. Para los ejemplos 42-43 y 43B, la primera capa se prensa inicialmente a una primera presión relativamente baja. A continuación, la composición mezclada de la denominada segunda capa se introduce en el molde y, a continuación, se comprime un comprimido final de dos capas a una presión mayor que la presión aplicada sobre las primeras capas, produciendo así comprimidos finales de dos capas según los Ejemplos 42-43 y 43B.

Se observa que los comprimidos de dos capas finales de los ejemplos 42-43 son comprimidos de 1,5 gramos y la relación 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.

## ES 3 027 414 T3

Se observa que los comprimidos finales de dos capas del ejemplo 43B son comprimidos de 1,2 gramos y 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.

5 Se observa que los comprimidos de dos capas finales de los ejemplos 44-50 son comprimidos de 1,5 gramos y la relación 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.

10 A continuación, se enumeran las especificaciones de los compuestos relevantes aplicados en los ejemplos explicados anteriormente.

HPC: hidroxipropilcelulosa. Klucel Nutra D de Ashland

15 Xilitol no DC: Xivia C de Dupont

Sorbitol no granulado de PharmSorbidex de Cargill

Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

20 Manitol no DC: Pearlitol de Roquette

Maltitol no DC: Maltisorb. P200 de Roquette

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

25 Eritritol DC - Zerose 16966 de Cargill

Xilitol DC - Xylitab 200 de Dupont

30 Isomalt DC - Isomalt DC 101 de Beneo Paltinit

Manitol DC - Pearlitol SD200 de Roquette

35 Maltitol DC - Sweetpearl 300 DC de Roquette

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

Pearlitol Flash es una marca registrada de Roquette

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

CrosPovidona: Kollidon CL-SF de BASF

45 Configuración de prueba

Los ejemplos 42-50 y 43B de dos capas anteriores se evaluaron con respecto al efecto de hidratación por un panel de prueba en una configuración de evaluación de intensidad de tiempo. El efecto de hidratación es el efecto de hidratación percibido por el panel de prueba, es decir, la impresión general del efecto de hidratación tras la administración oral y el comienzo de la prueba.

50 El ensayo se realizó con 8 sujetos en un panel de prueba con 2 repeticiones de cada variante. Todos los sujetos de prueba eran individuos sanos seleccionados de forma objetiva según los requisitos especificados. El análisis sensorial se llevó a cabo según la norma ISO 4121-2003 en condiciones de ensayo conforme a la norma ISO 8589.

55 El resultado es un promedio de los resultados de los 8 individuos para 2 repeticiones, dando un total de 16 mediciones para cada variante.

60 Los 8 sujetos de prueba recibieron instrucciones de tragar saliva antes de comenzar la prueba y no se les permitió tragar durante la misma. Los sujetos de prueba masticaron las muestras con una frecuencia de aproximadamente 60 masticaciones por minuto. Después de 30 segundos, se recogió la saliva generada y se observó el peso de la saliva. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagó la cavidad bucal con agua y se dejó un espacio de tiempo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Cada individuo de la prueba analizó cada muestra dos veces. Por lo tanto, se generó un total de 16 resultados de prueba para cada muestra. A cada individuo de la prueba se le permitió probar 6 muestras en una serie de pruebas. Se dejó un espacio de al menos 30 minutos entre cada serie de pruebas.

65

## ES 3 027 414 T3

Los sujetos de prueba indicaron la intensidad del efecto de hidratación en una escala de 0 a 10, donde 10 indica el efecto de hidratación más alto. El efecto de hidratación se mide como una función del tiempo en segundos.

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

10 Debido a la naturaleza más compleja de un comprimido de dos capas, se evaluaron dos parámetros adicionales, a saber, la resistencia al crujido y la friabilidad. La resistencia al crujido y la friabilidad se midieron y se indicaron en los Ejemplos 44-50.

10 La resistencia al crujido se determina según la Farmacopea Europea 9.1, método de ensayo 2.9.8, utilizando un comprobador de resistencia farmacéutica al crujido modelo Pharma Test tipo PTB 311.

15 La friabilidad se mide según la Farmacopea Europea 9.1, método de prueba 2.9.7, utilizando un comprobador de friabilidad farmacéutica PTF 10E de Pharma Test.

Efecto de hidratación

Efecto de hidratación	Ej44	Ej45	Ej46
15 segundos	6,33	7,36	7,66
20 segundos	7,38	8,37	8,53
25 segundos	8,36	8,93	9,38

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

25 Los resultados indican claramente que una cantidad elevada de eritritol no DC (Ej46) es beneficiosa con respecto al efecto de hidratación. Un valor bajo de eritritol no DC (Ej44) es menos beneficioso con respecto al efecto de hidratación. Se observa que incluso una ligera diferencia en estos valores es perceptible. El resultado también indica claramente que el efecto de hidratación para todas las muestras fue mayor como una función del tiempo. El valor de 9,38 obtenido después de solo 25 segundos para Ej46 estuvo cerca del nivel perceptible más alto.

30

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

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

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

45 Ejemplos 51-59 Preparación de polvos con diferente distribución de tamaño de partícula

	Materia prima en polvo
Ej51	Isomalt no DC < 500 micrones
Ej52	Isomalt no DC > 500 micrones

	Materia prima en polvo
Ej53	Isomalt no DC
Ej54	Xilitol no DC < 500 micrones
Ej55	Xilitol no DC > 500 micrones
Ej56	Xilitol no DC
Ej57	Eritritol no DC < 500 micrones
Ej58	Eritritol no DC > 500 micrones
Ej59	Eritritol no DC

Tabla 9 - Prueba que compara diferentes distribuciones de tamaño de partículas de alcoholes de azúcar no DC seleccionados. Las partículas se tamizaron a través de un tamiz de un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micrones y la recolección de partículas de más de 500 micrones. Las dos fracciones se utilizaron para un análisis posterior. "No DC" sin indicaciones de tamaño de partículas era la misma materia prima que no se sometió a tamizado.

En este ejemplo, se probaron los polvos con respecto al peso total de saliva generada tras 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

Las partículas se tamizaron a través de un tamiz de un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micrones y la recolección de partículas de más de 500 micrones. Las dos fracciones se utilizaron para un análisis posterior. "No-DC" sin indicaciones de tamaño de partículas era la misma materia prima que se indicó anteriormente que no estaba sujeta a tamizado.

Configuración de prueba

Los ejemplos 51-59 de polvo anteriores se evaluaron con respecto al peso total de saliva generada tras la administración oral por un panel de prueba.

El ensayo se realizó con 8 sujetos y 2 repeticiones. Los sujetos de prueba fueron individuos sanos seleccionados de forma objetiva según los requisitos especificados. El análisis sensorial se llevó a cabo según la norma ISO 4121-2003 en condiciones de ensayo conforme a la norma ISO 8589.

Se analizaron las distintas fracciones para determinar el peso total de saliva generada según el siguiente procedimiento:

Las fracciones se analizaron de forma continua y sin interrupciones para obtener valores reproducibles. Se pesó una fracción de 1,0 g de polvo en un contenedor. En esta prueba, se pidió a los sujetos que tragaran saliva antes de comenzar la prueba y no se les permitió tragar durante la misma. El polvo se colocó en el primer tercio de la lengua, se mantuvo la cabeza hacia delante y no se les permitió tragar durante la prueba. Los sujetos masticaron el polvo con una frecuencia de aproximadamente 60 masticaciones por minuto. Después de 60 segundos, se recogió la saliva generada y se observó el peso de la saliva. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagó la cavidad oral con agua y se cumplió un intervalo de tiempo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Se realizó una serie de 2 pruebas para el sujeto de prueba.

Peso de 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

Tabla 10 — Resultados del peso total de saliva generada con base en las preparaciones de los Ejemplos 51-59.

Los resultados se pueden dividir en dos hallazgos 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 período de prueba, tanto el resultado del xilitol como el del isomalt estuvieron en un nivel muy ventajoso.

5 En segundo lugar, los resultados también muestran de manera 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 de tamaño de partículas de más de 500 micras, con xilitol de un valor inferior (Ej55) e isomalt con el valor más bajo (Ej52), pero aun así muy ventajoso.

10 Ejemplos 60-62 Preparación de polvos con diferentes alcoholes de azúcar

	Materia prima en polvo
Ej60	Isomalt no DC
Ej61	Xilitol no DC
Ej62	Eritritol no DC

Tabla 11 — Prueba que compara alcoholes de azúcar no DC seleccionados.

15 En este ejemplo, se probaron diferentes polvos de alcoholes de azúcar con respecto al peso total de saliva generada tras la administración oral.

Xilitol no DC: Xivia C de Dupont

20 Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

Configuración de prueba

25

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

30 El ensayo se realizó con 8 personas en un panel de prueba con 2 repeticiones de cada variante. Cada una de las personas de prueba eran individuos sanos seleccionados de forma objetiva según los requisitos especificados. El análisis sensorial se llevó a cabo según la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba conforme a la norma ISO 8589. El resultado es un promedio de los resultados de los 8 individuos para 2 repeticiones, lo cual da un total de 164 mediciones de cada variante.

35 Las diferentes muestras fueron analizadas para determinar el peso total de saliva generada según el siguiente procedimiento:

40 Una fracción de 1,0 g de polvo se pesó en un contenedor. En esta prueba, se ordenó a 8 sujetos de prueba que tragaran saliva antes de que comenzara la prueba. El polvo se colocó en el primer tercio de la lengua, la cabeza se mantuvo hacia delante y no se permitió tragar durante la prueba. Los sujetos de prueba masticaron el polvo con una frecuencia de aproximadamente 60 masticaciones por minuto. Después de 60 segundos, la saliva generada se recogió y se observó el peso de la saliva. Antes de llevar a cabo una nueva prueba, se enjuagó la cavidad oral con agua y se cumplió con un intervalo de tiempo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Una serie de 2 pruebas se llevaron a cabo para el sujeto de prueba. Por lo tanto, se generó un total de 45 16 muestras de prueba para cada materia prima en polvo. Se permitió a cada sujeto de prueba probar 6 muestras en una serie de pruebas. Se requirió un intervalo de al menos 30 minutos entre cada serie de pruebas.

Peso de gramo de saliva	Ej60	Ej61	Ej62
Promedio	4,1	4,2	4,4

Tabla 12 — Resultados del peso total de saliva generada con base en las preparaciones de los Ejemplos 60-62.

50

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). Se observa que, aunque el eritritol no DC mostró el mejor resultado en la generación total de saliva durante el período 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 micrones
Ej64	Isomalt no DC > 500 micrones
Ej65	Eritritol no DC < 500 micrones
Ej66	Eritritol no DC > 500 micrones

Tabla 13 - Prueba que compara diferentes distribuciones de tamaño de partículas de alcoholes de azúcar no DC seleccionados. Las partículas de un alcohol de azúcar no DC de grado comercial se tamizaron a través de un tamiz de un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micrones y la recolección de partículas de más de 500 micrones. Las dos fracciones se utilizaron para un análisis posterior.

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

Isomalt no DC: Isomalt GS de Beneo Paltinit

Eritritol no DC: Zerose 16952 de Cargill

Las partículas se tamizaron a través de un tamiz de un diámetro de malla que permitía el paso de partículas de menos de 500 micrones y la recolección de partículas de más de 500 micrones. Las dos fracciones se utilizaron para un análisis posterior. La fracción "no DC" sin indicaciones de tamaño de partículas era la misma materia prima indicada anteriormente que no se sometió a tamizado.

Configuración de prueba

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

El ensayo se realizó con 8 personas en un panel de prueba con 2 repeticiones para cada variante. Cada una de las personas de prueba eran individuos sanos seleccionados de forma objetiva según los requisitos especificados. El análisis sensorial se llevó a cabo según la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba según la norma ISO 8589. El resultado es un promedio de los resultados de los 8 individuos para 2 repeticiones, lo cual da un total de 16 mediciones de cada variante.

Las diferentes muestras fueron probadas para determinar el peso total de saliva generada según el siguiente procedimiento:

Una fracción de 1,0 g de polvo se pesó en un contenedor. En esta prueba, se pidió a 8 sujetos de prueba que tragaran saliva antes de comenzar la prueba. El polvo se colocó en el primer tercio de la lengua, se mantuvo la cabeza hacia delante y no se les permitió tragar durante la prueba. Los sujetos de prueba masticaron el polvo con una frecuencia de aproximadamente 60 masticaciones por minuto. Después de 60 segundos, se recogió la saliva generada y se observó el peso de la saliva. Antes de realizar una nueva prueba, se enjuagó la cavidad oral con agua y se cumplió un intervalo de tiempo de 4 minutos antes de la siguiente prueba. Se realizó una serie de 2 pruebas para el sujeto de prueba. Por lo tanto, se generó un total de 16 muestras de prueba para cada polvo de materia prima. A cada sujeto 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 gramo de saliva	Ej63	Ej64	Ej65	Ej66
Promedio	4,0	4,3	4,2	4,6

Tabla 14 — Resultados del peso total de saliva generada con base en las preparaciones de los Ejemplos 63-66.

Los resultados se pueden dividir en dos hallazgos principales:

En primer lugar, los resultados mostraron de manera muy beneficiosa que, para los dos alcoholes de azúcar no DC, un tamaño de partícula de más de 500 micrones fue especialmente beneficioso en comparación con menos de 500 micrones. Los mejores resultados se obtuvieron para el eritritol no DC (Ej66) con una distribución de tamaño de partículas de más de 500 micrones y el isomalt con el valor más bajo (Ej64), pero aun así un valor aceptable.

## ES 3 027 414 T3

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 de dos capas con CaCO<sub>3</sub>

5

Materia prima (% en peso) 1 capa	Ej67	Ej68	Ej69
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
Agglutinante goma arábica	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 - Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa con diferentes niveles de CaCO<sub>3</sub>. La relación 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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido. \*La limitación del método significa la resistencia máxima al crujido, que puede medirse hasta 350 N. \*\*Sorbitol no granulado.

10

Las composiciones indicadas en la Tabla 15 anterior se procesan cada una en comprimidos de dos capas con composiciones como las descritas en los ejemplos 67-69 y se procesan según el flujo de proceso de los ejemplos 42-50. Las composiciones de los ejemplos 67-69 se evaluaron además con respecto al efecto de hidratación por un panel de prueba en una configuración de evaluación de intensidad de tiempo según la configuración de prueba de los ejemplos 42-50. Las composiciones son particularmente adecuadas para efectos blanqueadores.

15

20 Ejemplos 70-72. Preparación de comprimidos de dos capas con etiqueta limpia/ingredientes naturales

Materia prima (% en peso) 1 capa	Ej70	Ej71	Ej72
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 orgánica no DC	0	0	50
Dextrosa de tapioca orgánica DC	0	0	37,35
Sabores naturales	2,5	2,5	2,5
Glicósido de stevia	0,15	0,15	0,15

ES 3 027 414 T3

Materia prima (% en peso) 1 capa	Ej70	Ej71	Ej72
Aglutinante goma de acacia	5	5	0
CaCO3 DC	5	5	5
Materia prima (% en peso) Segunda capa	Ej70	Ej71	Ej72
Eritritol DC	92,5	0	0
Xilitol DC	0	92,5	0
Dextrosa de tapioca orgánica DC	0	0	92,5
Sabores naturales	2,5	2,5	2,5
CaCO3 DC	5	5	5

5 Tabla 16 — Composiciones de comprimidos orales para comprimidos bicapa con ingredientes naturales. La relación 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 dan en % en peso de la capa respectiva del comprimido.

10 Las composiciones indicadas en la Tabla 16 anterior se procesan cada una en comprimidos de dos capas con composiciones como las descritas en los ejemplos 70-72 y se procesan según el flujo de proceso de los ejemplos 42-50. Las composiciones de los ejemplos 70-72 se evaluaron además con respecto al efecto de hidratación por un panel de prueba en una configuración de evaluación de intensidad de tiempo según la configuración de prueba de los ejemplos 42-50.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido oral en forma comprimida para administración de principios activos a la garganta que comprende una población de partículas y un principio activo que se administrará a la garganta, comprendiendo la población de partículas:
- a) partículas de alcohol de azúcar directamente comprimibles (DC); y
- 10 b) partículas de alcohol de azúcar no directamente comprimibles (no DC) que no han sido granuladas antes de la formación de comprimidos,
- 15 las partículas no DC proporcionando al comprimido múltiples áreas no DC discretas, y las áreas no DC resultando en la generación de saliva inducida de más de 3,0 mL de saliva dentro de los 30 segundos desde el inicio de la masticación del comprimido, en donde el comprimido está diseñado para ser masticado y diseñado para administrar el principio activo a la garganta como parte de la saliva generada tras la masticación del comprimido.
- 20 2. El comprimido oral según la reivindicación 1, en donde el principio activo se selecciona del grupo que consiste en acetilcisteína, ambroxol, amilmetacresol, benzocaína, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bromhexina, cetirizina, cetilpiridinio, clorhexidina, bromhidrato de dextrometorfano, alcohol 2,4-diclorobencílico, succinato de doxilamina, aceite de eucalipto, flurbiprofeno, glicerina, hexilresorcinol, lidocaína, mentol, mirra, paracetamol, pectina, aceite de hierbabuena, fenol, fenilefrina, povidona yodada, pseudoefedrina, ranitidina, simeticona, docusato de sodio, menta verde, zinc, guaifenesina, penicilina y cualquier combinación de los mismos.
- 25 3. El comprimido oral según la reivindicación 1, en donde el principio activo es un agente contra la tos y el resfriado.
4. El comprimido oral según la reivindicación 3, en donde el comprimido comprende agentes para la tos y el resfriado que incluyen acetaminofeno, bromhidrato de dextrometorfano, guaifenesina y clorhidrato de fenilefrina.
- 30 5. El comprimido oral según la reivindicación 3, en donde el comprimido comprende agentes para la tos y el resfriado que incluyen acetaminofeno, bromhidrato de dextrometorfano y clorhidrato de fenilefrina.
- 35 6. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el comprimido es un dispositivo médico para aliviar o tratar la disfagia induciendo la generación de saliva.
- 40 7. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 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 en donde el comprimido está diseñado para administrar otra parte del principio activo al tracto gastrointestinal.
- 45 8. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde 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.
- 50 9. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde 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 donde el segundo módulo no comprende partículas de alcohol de azúcar no DC.
- 55 10. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde 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 donde el segundo módulo es diferente en composición del primer módulo.
- 60 11. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan del grupo que consiste en partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt, lactitol, manitol y combinaciones de los mismos.
- 65 12. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan del grupo que consiste en partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol, isomalt y combinaciones de los mismos.
13. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde las partículas de alcohol de azúcar no DC se seleccionan del grupo que consiste en partículas no DC de eritritol, maltitol, xilitol y combinaciones de los mismos.
14. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el comprimido comprende

## ES 3 027 414 T3

dichas partículas de alcohol de azúcar no DC en una cantidad de al menos el 10 % en peso del comprimido.

- 5 15. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el comprimido comprende uno o más aglutinantes distintos de los aglutinantes que forman parte de las partículas de alcohol de azúcar DC en una cantidad de 0,1 a 6 % en peso del comprimido.
- 10 16. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el comprimido está diseñado para liberar al menos el 50 % en peso del principio activo dentro de los 20 segundos desde el inicio de la masticación.
- 15 17. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde 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 donde el segundo módulo es un comprimido de desintegración oral (ODT).
- 20 18. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el principio activo está presente en una cantidad de 0,05 a 12 % en peso del comprimido, como, por ejemplo, de 0,05 a 1,2 % en peso, como, por ejemplo, de 1,2 a 12 % en peso.
- 25 19. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el principio activo está presente en una cantidad del 12 al 40 % en peso del comprimido.
- 30 20. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende además un agente calmante como, por ejemplo, pectina o miel.
- 35 21. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el comprimido oral comprende además al menos un ingrediente mucoadhesivo seleccionado del grupo que consiste en goma de acacia, agar, ácido algínico o una sal del mismo, alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa o una sal de la misma, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, pectina, hialuronato de sodio, policarbofilo o una sal del mismo, goma xantana y mezclas de los mismos.
22. El comprimido oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde al menos el 30 % en peso de las partículas de alcohol de azúcar no DC tienen un tamaño de partícula superior a 500  $\mu\text{m}$ .

DIBUJOS

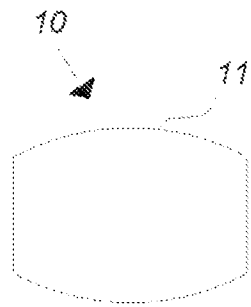


Fig. 1a

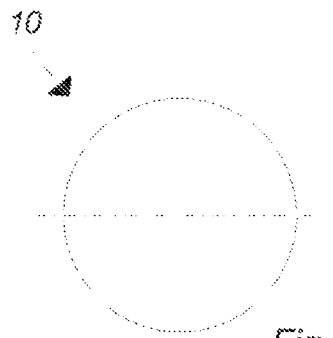


Fig. 1b

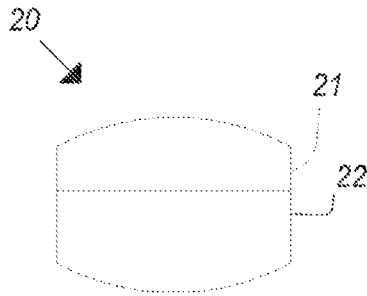


Fig. 2a

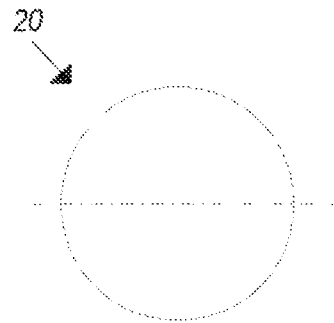


Fig. 2b

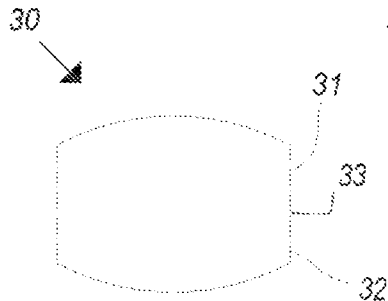


Fig. 3a

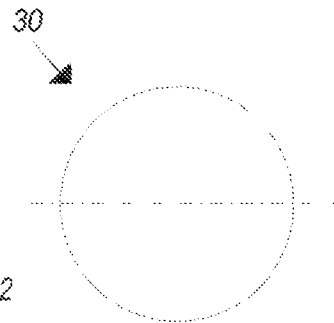


Fig. 3b

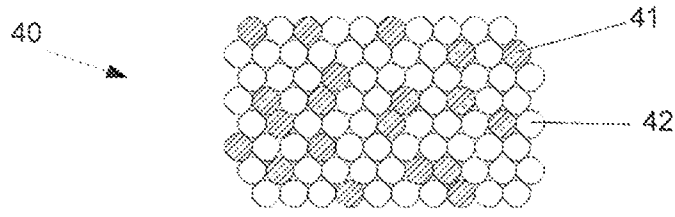


Fig. 4

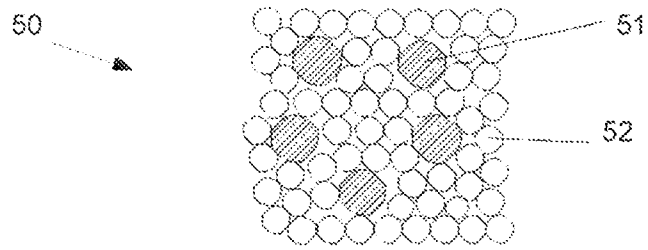


Fig. 5

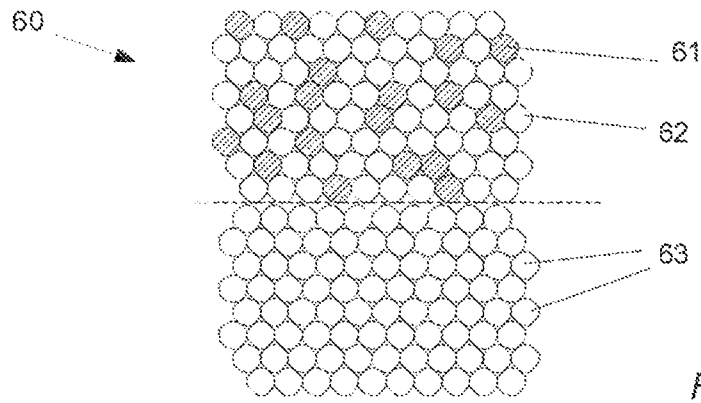


Fig. 6

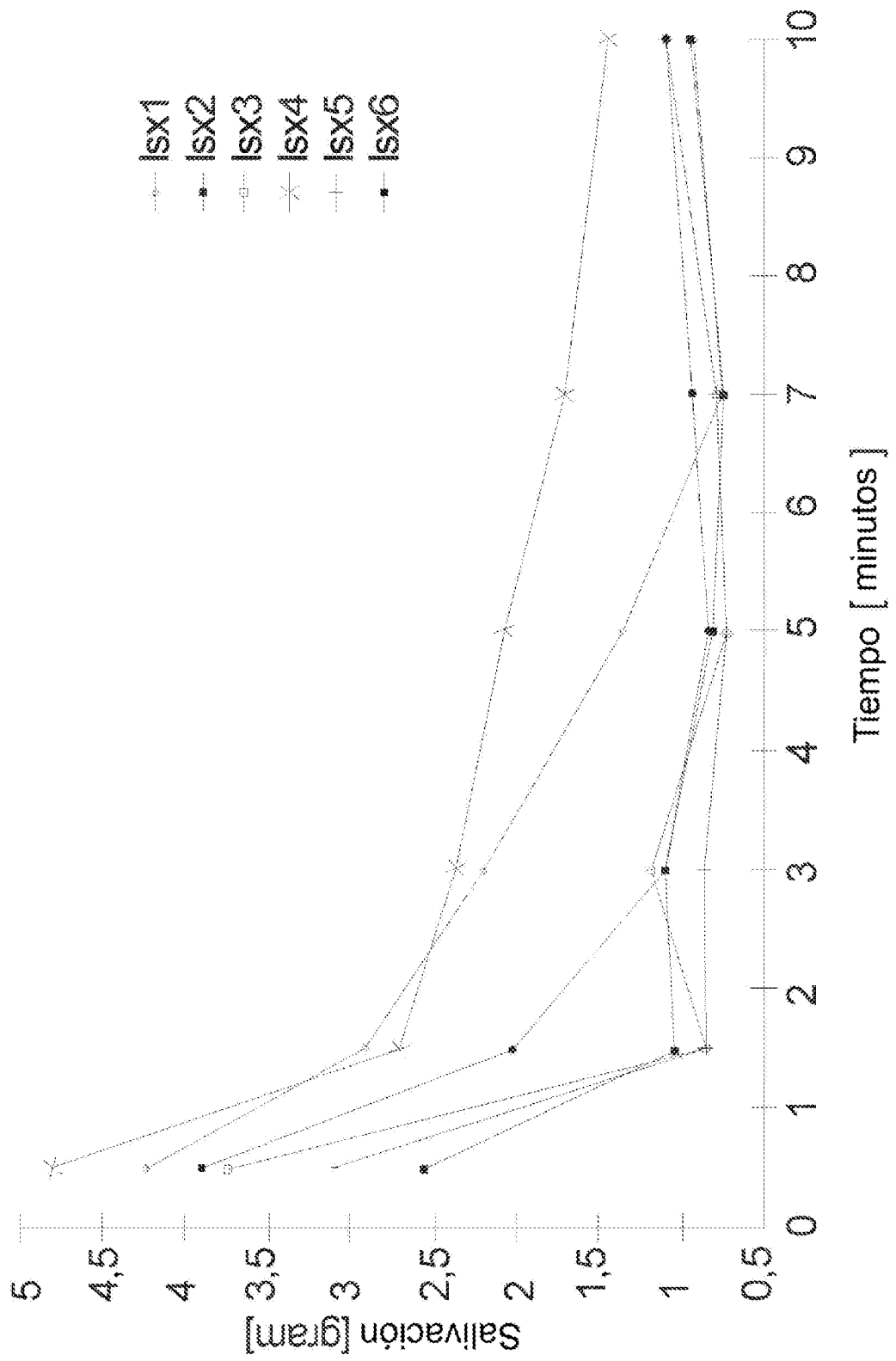


Fig. 7



*Fig. 8*



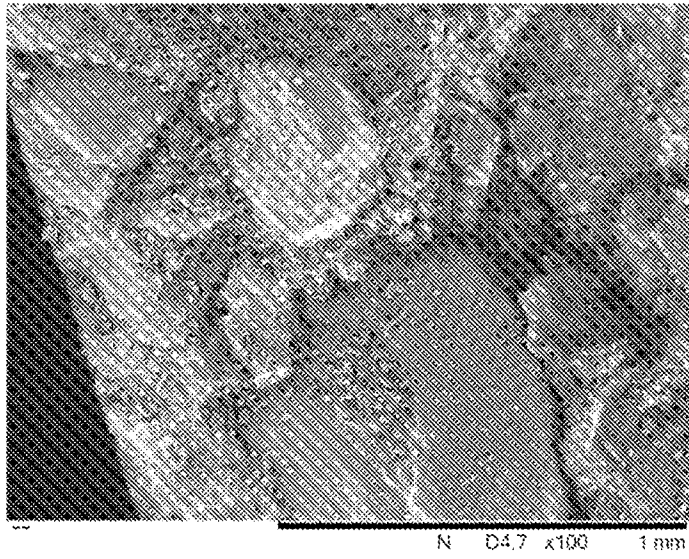
*Fig. 9*



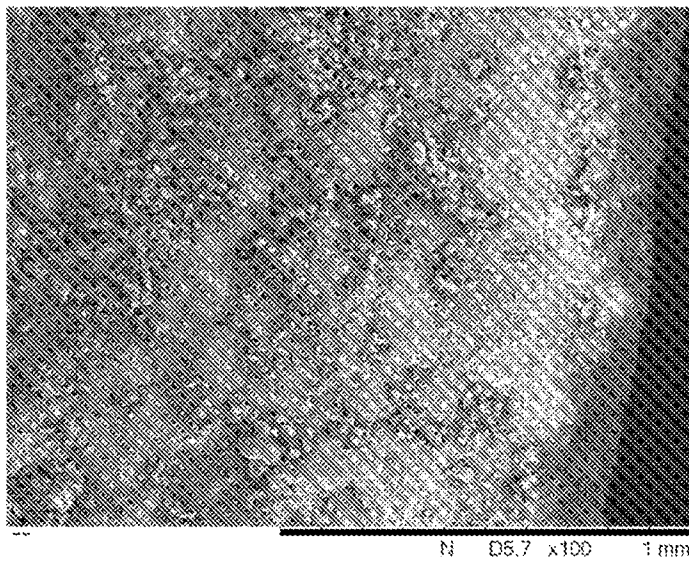
*Fig. 10*



*Fig. 11*



*Fig. 12*



*Fig. 13*