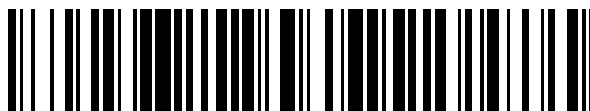


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 640**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09710592 .8**

96 Fecha de presentación: **13.02.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2251005**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

54 Título: **Comprimidos bucodisgregables**

30 Prioridad:

13.02.2008 JP 2008032490

23.04.2008 JP 2008113249

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(100.0%)

6-8, Dosho-machi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es:

FUJIWARA, KEIICHI;
OCHIAI, YASUSHI y
KIMURA, YOHEI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 640 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

Comprimidos bucodisgregables.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido bucodisgregable que tiene suficiente dureza y es superior en la propiedad de disgregación en la cavidad bucal. Más específicamente, la presente invención se refiere a un comprimido bucodisgregable que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal, incluso cuando se toma con una pequeña cantidad de agua o sin agua y tiene dureza equivalente a la de los comprimidos generalmente, en particular un comprimido bucodisgregable que tiene una dureza suficiente incluso en condiciones de humedad, tales como después de abrir un recipiente de envasado y capaz de mantener una buena capacidad de disgregación

10 **Técnica anterior**

Con la llegada de una sociedad que envejece, el desarrollo de un comprimido bucodisgregable fácil de tomar incluso para pacientes seniles, para quienes tragar un comprimido no es fácil o es difícil, se desea, y varios un comprimidos bucodisgregable están actualmente disponibles en el mercado.

15 Los pacientes seniles suelen tomar varios tipos de medicamentos de una vez y el uso de varios medicamentos puede requerir diferentes horas de medicación, lo que a menudo hace difícil seguir la ingestión por dosificación exacta y la administración. Por otra parte, un buen número de pacientes seniles tienen dedos lisiados, y es muy gravoso para ellos adquirir un medicamento de envases separados. Para resolver estos problemas, un número creciente de hospitales y farmacias emplean un envase de dosis, en el que un gran número de medicamentos están en un solo envase, en un intento de mejorar la observancia previniendo que los pacientes seniles se olviden de tomar los medicamentos, reduciendo la sobrecarga de adquirir un medicamento de un recipiente y similares.

20 Al emplear un envase de dosis, sin embargo, es importante que las propiedades del medicamento se mantengan aun después de que se coge del envase. Para un comprimido bucodisgregable es esencial, entre otros, el mantenimiento de la propiedad de disgregación y la dureza aun en condiciones de mucha humedad. En particular, para prevenir las malas prácticas médicas durante el envasado de una dosis, un número creciente de hospitales y farmacias utilizan máquinas de envasado automático. Por lo tanto, se requiere la dureza del medicamento, que es capaz de endurecer el impacto físico de una máquina de envasado automático a la que se aplica después de que se coge de un envase.

25 Sin embargo, cuando se comunica una propiedad de disgregación rápida a los comprimidos bucodisgregables, se producen problemas porque su dureza no puede aumentarse con facilidad en comparación con los comprimidos convencionales, su higroscopia aumenta, su dureza disminuye drásticamente en condiciones de humedad, no pudiendo de este modo mantener la dureza necesaria, y los comprimidos pueden fraccionarse fácilmente antes de la ingestión. Por esta razón, hay demanda de la creación de un comprimido bucodisgregable que mantenga la capacidad de disgregación y la dureza aun cuando se guarden en condiciones húmedas en escenarios para la práctica médica.

30 Por consiguiente, se han preparado muchos informes con relación a los comprimidos bucodisgregables. Por ejemplo, el documento 1 de patente da a conocer, como preparación que presenta dureza adecuada una propiedad de disgregación rápida, así como productividad sin problemas, una formulación sólida de disgregación rápida que contiene a) un principio activo, b) azúcar o alcohol de azúcar con un tamaño medio de partícula de 30µm a 300 µm, c) disgregante y d) celulosa, y da a conocer carmelosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y crospovidona como disgregadores, y celulosa cristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y carmelosa como celulosas.

35 Además, el documento 2 de patente da a conocer, como comprimido bucodisgregable que presenta suficiente dureza, que es fácil de tomar y es superior en la propiedad de rápida disgregación en la cavidad bucal, un comprimido sólido de disgregación rápida que contiene D-manitol que tiene un tamaño medio de partícula de 31µm a 80 µm, principio activo, disgregador y 0,01% en peso a 0,5% en peso de ácido esteárico o de sal metálica de ácido esteárico, y enumera a hidroxipropilcelulosa poco sustituida, celulosa cristalina, carmelosa de calcio y croscarmelosa de sodio como disgregadores. Como método de preparación del comprimido mencionado anteriormente, se da a conocer la preparación por un "método de preparación de comprimidos con lubricación externa", en el que un lubricante tal como ácido esteárico y similares se coloca externamente.

45 El documento 3 de patente da a conocer una composición bucodisgregable que contiene manitol, disgregador, celulosa, lubricante, y al menos un tipo de almidones y lactosa, que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal y tiene prácticamente suficiente concentración, y enumera a celulosa en polvo y celulosa cristalina como celulosas, y crospovidona y croscarmelosa sódica como disgregadores preferibles. Además, especifica la proporción de mezclado de manitol y almidón o lactosa que proporciona un efecto de reducción del trastorno durante el moldeo por compresión.

El documento 4 de patente da a conocer un comprimido que se disgrega rápidamente por vía bucal que contiene (1) un fármaco, (2) un polímero soluble en agua, (3) D-manitol con una forma específica, (4) un tipo seleccionado de carboximetilcelulosa y almidón de arroz, que tiene suficiente dureza y es superior en propiedad de disgregación y cómoda ingestión.

5 El documento 5 de patente da a conocer una formulación sólida de disgregación rápida que contiene el grupo 1 que contiene a) un principio activo, b-1) azúcar y/o alcohol de azúcar y c-1) celulosa y grupo 2 que contiene b-2) azúcar y/o alcohol de azúcar y c-1) celulosa, en el que el grupo 1 y/o el grupo 2 contienen d) agente(s) disolvente(s), que es superior en propiedad de disgregación, propiedad de control de disolución y productividad, y da a conocer celulosa cristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa y similares como celulosas.

10 Los documentos de patente 1, 2 y 4 se caracterizan por la utilización de azúcar específico o alcohol de azúcar tal como manitol y similares, y los documentos de patente 1 y 3 proporcionan efectos utilizando un disgregador digerible con gran capacidad de disgregación tal como carmelosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona y similares como ingrediente esencial. Sin embargo, los comprimidos bucodisgregables comprenden aquellos que tienen insuficiente dureza, aquellos no utilizables para envases de una dosis y aquellos
15 que presentan insuficiente propiedad de disgregación en la cavidad bucal.

Cada uno de los documentos de patente mencionados anteriormente da a conocer que la celulosa cristalina se utiliza o puede utilizarse. Aunque se sabe que la celulosa cristalina es un material muy compactable, su forma varía mucho y existen muchas calidades dependiendo por ejemplo del tamaño medio de partícula y de la forma. Recientemente, se ha preparado celulosa cristalina que tiene una densidad aparente muy baja de menos de 0,2
20 g/m³, y la aplicación a polvos para preparación de comprimidos de gránulos en húmedo de fármacos poco compactables (mejora de compatibilidad y friabilidad por adición de menos del 10%), aplicación a preparación de comprimidos por compresión directa de un comprimido que contiene un fármaco principal a alta concentración (supresión del problema de preparación de comprimidos cuando el contenido en fármaco es alto), y aplicación a la preparación de comprimidos por compresión directa de un fármaco principal líquido (supresión de lo que rezuma del
25 fármaco principal líquido durante la compresión) se describen (documento 1 no de patente). Sin embargo, no se proporciona la descripción específica que se refiere a la aplicación a comprimidos bucodisgregables.

documento 1 de patente: WO 00/78292

documento 2 de patente: WO 2003/103713

documento 3 de patente: JP-A-2000-273039

30 documento 4 de patente: JP-A-2007-197438

documento 5 de patente: JP-A-2003-34655

documento 1 no de patente: ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION, the 3rd. Lecture Meeting by Association fórmula Innovative Formulation Technology, publicado el 28 de noviembre de 2006, P121 – 136.

Descripción de la invención

35 Problemas que debe resolver la invención

Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto proporcionar un comprimido bucodisgregable capaz de estar contenido en el envase de una dosis, es decir, un comprimido bucodisgregable que posee tanto dureza adecuada como rápida capacidad de disgregación en la cavidad bucal, mantiene capacidad de disgregación por vía bucal aún
40 bajo condiciones de humedad y mantiene dureza no inferior a un nivel predeterminado necesaria para utilizar una máquina de envasado automático.

Medios para resolver los problemas

En un intento de resolver los problemas mencionado anteriormente, los presentes inventores tuvieron la idea de preparar un comprimido bucodisgregable utilizando celulosa cristalina con una densidad aparente baja. Utilizando
45 celulosa cristalina con una densidad aparente baja, se obtuvo un comprimido bucodisgregable con propiedades de gran dureza y rápida disgregabilidad. Inesperadamente, sin embargo, el tiempo de disgregación en condiciones de humedad en la cavidad bucal se observó que se volvía mayor. De este modo, se prepara un comprimido bucodisgregable que comprende celulosa cristalina, crospovidona, croscarmelosa de sodio y croscarmelosa de calcio, que son disgregadores con alta disgregabilidad, en combinación. Utilizando dichos disgregadores, no puede obtenerse un comprimido bucodisgregable con suficiente dureza y propiedad de disgregación rápida, o incluso si se
50 obtiene, se observó que tras la humidificación se produce un problema de aspecto cóncavo/convexo que produce una disminución drástica de la dureza.

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y hallaron que combinando dos o más tipos de ingredientes seleccionados de entre carmelosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y almidón de maíz con un

principio activo, manitol y celulosa cristalina con una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$, el comprimido bucodisgregable que puede obtenerse tiene superior capacidad de disgregación y dureza adecuada en comparación con comprimidos bucodisgregables habitualmente conocidos, mantiene capacidad de disgregación en la boca rápida aún en condiciones húmedas, y mantiene una dureza no inferior a un nivel predeterminado necesario para envasado en una máquina de envasado automático, que da como resultado la terminación de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los apartados [1] a [32] siguientes.

[1] Un comprimido bucodisgregable que comprende (1) un principio activo, (2) manitol, (3) celulosa cristalina y (4) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla de cada ingrediente con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1) 0,01 a 50% en peso, (2) 20 a 86% en peso, (3) 10 a 30% en peso y (4) 1 a 20% para cada ingrediente específico y 3 a 60% en peso como el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse, y un conjunto de (3) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no mayor de $0,18 \text{ g/cm}^3$.

[2] El comprimido bucodisgregable del apartado [1] mencionado anteriormente, en el que el ingrediente específico comprende carmelosa y almidón de maíz.

[3] El comprimido bucodisgregable del apartado [1] o [2] mencionado anteriormente, en el que la proporción de mezcla de (2) manitol es 20 a 75% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.

[4] El comprimido bucodisgregable del apartado [3] mencionado anteriormente, en el que, en el ingrediente específico de (4), la proporción de mezcla de carmelosa es 1 a 10% en peso y la del almidón de maíz es de 5 a 20% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.

[5] El comprimido bucodisgregable del apartado [1] mencionado anteriormente, en el que, en el ingrediente específico de (4) comprende hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa y almidón de maíz.

[6] El comprimido bucodisgregable del apartado [5] mencionado anteriormente, en el que el ingrediente específico de (4) comprende 1 a 10% en peso de carmelosa y 5 a 10% de carmelosa y 5 a 20% de almidón de trigo, con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.

[7] El comprimido bucodisgregable de cualquiera de los apartados [1] a [6] mencionados anteriormente, en el que el principio activo de (1) es 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-fluorobencil)-2-morfolinil]metil]benzamida (denominado en lo sucesivo "compuesto A") o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

[8] El comprimido bucodisgregable de cualquiera de los apartados [1] a [7] mencionados anteriormente, que comprende además (5) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona en una proporción de mezcla total de 0,5 a 10% en peso con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.

[9] El comprimido bucodisgregable del apartado [8] mencionado anteriormente, en el que el polímero soluble en agua (5) es al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa y la proporción de mezcla total de los mismos con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es 0,5 a 5% en peso.

[10] Un comprimido bucodisgregable que puede obtenerse mezclando y moldeando partículas que contienen el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) un principio activo, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario; (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,01 a 50% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 a 20 en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso y cuando (5a) y (5b) se mezclan, el total de los mismos 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que ha de mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$.

[11] Un comprimido bucodisgregable que puede obtenerse moldeando una mezcla de: gránulos que pueden obtenerse granulando una mezcla de (1) un principio activo, (2b) manitol, (3b) celulosa cristalina y (4b) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, y cuando sea necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona; (3c) celulosa cristalina; (4c) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla de cada ingrediente con relación al 100% en peso de comprimido disgregable es (1) 0,01 a 50% en peso, (2b) 20 a 86 % en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso y al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4c), la proporción de

mezcla de cada ingrediente específico es de 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos es 3 a 60% en peso y la proporción de mezcla (5b) cuando está mezclado es 0.5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm².

[12] Un comprimido bucodisgregable que comprende; partículas que contienen el principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario; (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, (4b) 1 a 20 en peso de cada ingrediente específico y 3 a 60% en peso como el total de ingredientes específicos que deben mezclarse y 0,5 a 10% en peso como el total de (5a) y (5b) y el conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[13] El comprimido bucodisgregable del apartado [12] mencionado anteriormente, que comprende; partículas que contienen el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionada del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa, poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción de mezclado con relación al 100% en peso de comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso (4b), de 1 a 20 para cada ingrediente específico y 3 a 60% en peso como el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse y 0,5 a 10% en peso como el total de (5a) y (5b) y el conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[14] Un comprimido bucodisgregable que puede obtenerse moldeando una mezcla de: gránulos que puede obtenerse por granulado una mezcla de: partículas que contienen el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo de metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos un tipo de ingrediente determinado seleccionado del grupo consistente en sustituir hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero solubles en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona; (3 c) celulosa cristalina; (4 c) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso, al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4 c) y la proporción de mezcla de cada ingrediente específico en total es de 1 a 20% en peso, el total de los ingredientes específicos que deben combinarse es 3 a 60% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0,5 a 10% en peso, y el conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3 c) celulosa cristalina que debe combinarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[15] El comprimido bucodisgregable del apartado [14] mencionado anteriormente, que se puede obtener moldeando una mezcla de: gránulos que pueden obtenerse por granulado de una mezcla de: principio activo que contiene partículas que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4.1b) hidroxipropilcelulosa poco sustituida; (4.3b) carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (3 c) celulosa cristalina; (4.1 c) hidroxipropilcelulosa poco sustituida; y (4.2 c) almidón de maíz, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso de comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 30 a 75% en peso, el total de (3b) y (3 c) de 10 a 30% en peso, el total de (4.1b) y (4.1c) 1 a 20% en peso, (4.2c) 5 a 20% en peso, (4.3b) 1 a 20% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0,5 a 10% en peso, y el conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe combinarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[16] El comprimido bucodisgregable de cualquiera de los apartados [12] a [15] mencionados anteriormente, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es de 1 a 30% en peso para (2a) manitol y 0,5 a 9,9% en peso para (5a) polímero soluble en agua.

[17] El comprimido bucodisgregable de cualquiera de los apartados [12] a [15] mencionados anteriormente, en el que (5a) polímeros solubles en agua comprenden metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y el polímero soluble en agua (5b) es hidroxipropilcelulosa.

[18] El comprimido bucodisgregable de cualquiera de los apartados [1] a [17] mencionados anteriormente, en el que el conjunto de celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^2$ y la proporción con relación a 100% en peso del comprimido digerible es de 18 a 30% en peso.

5 [19] El comprimido bucodisgregable de cualquiera de los apartados [1] a [17] mencionados anteriormente, en el que el conjunto de celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,15 \text{ g/cm}^3$ y su proporción con relación al 100% del comprimido disgregable es 10 a 30% en peso.

10 [20] Un comprimido bucodisgregable que comprende (1) un principio activo, (2) manitol, (3) celulosa cristalina, (4) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en (4.1) hidroxipropilcelulosa poco sustituida, (4.2) almidón de maíz y (4.3) carmelosa, y (5) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción de mezcla de cada ingrediente específico con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1) 0,1 a 45% en peso, (2) 20 a 75% en peso, (3) 15 a 25% en peso, (4) la proporción de mezclado de cada ingrediente específico cuando se mezcla es (4.1) 1 a 16% en peso, (4.2) 5 a 20% en peso, (4.3) 1 a 10% en peso, y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse es 5 a 40% en peso y (5) 0,5 a 8% en peso y el conjunto de (3) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$.

20 [21] Un comprimido bucodisgregable que comprende (1) un principio activo, (2) manitol, (3) celulosa cristalina, (4) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en (4.1) hidroxipropilcelulosa poco sustituida, (4.2) almidón de maíz y (4.3) carmelosa, y (5) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción de mezclado de cada ingrediente con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1) 0,1 a 25% en peso, (2) 30 a 75% en peso, (3) 15 a 25% en peso, (4) la proporción de cada ingrediente específico cuando se mezcla es (4.1) 1 a 6% en peso, (4.2) 5 a 20% en peso, (4.3) 1 a 5% en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse es de 5 a 35% en peso y (5) 0,5 a 8% en peso y el conjunto de (3) celulosa cristalina tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$.

25 [22] Un comprimido bucodisgregable que comprende: partículas que contienen el principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (2a) manitol y (5a) metilcelulosa o metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en (4.1b) hidroxipropilcelulosa poco sustituida, (4.2b) almidón de maíz y (4.3b) carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 1 a 8% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 75% en peso, (3b) 15 a 25%, (4b) la proporción de mezcla de cada ingrediente específico cuando se mezcla es (4.1b) 1 a 16% en peso, (4.2b) 5 a 20% en peso, (4.3b) 1 a 10% en peso, y el total de ingredientes específicos que deben mezclarse es de 5 a 40% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0,5 a 8% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$.

40 [23] Un comprimido bucodisgregable que comprende: partículas que contienen el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) metilcelulosa o metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en (4.1b) hidroxipropilcelulosa poco sustituida, (4.2b) almidón de maíz y (4.3b) carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 1 a 5% en peso, el total de (2a) y (2b) 30 a 75% en peso, (3b) 15 a 25%, (4b) la proporción de mezcla de cada ingrediente específico que debe mezclarse es (4.1b) 1 a 6% en peso, (4.2b) 5 a 20% en peso, (4.3b), de 1 a 5% en peso y el total de ingredientes específicos que deben mezclarse es de 5 a 35% en peso y el total de (5a) y (5b) es 0,5 a 8% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$.

50 [24] Un comprimido bucodisgregable que puede obtenerse moldeando una mezcla de: gránulos que puede obtenerse por granulado una mezcla de: partículas que contienen el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (2a) manitol y (5a) metilcelulosa o metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4.1b) hidroxipropilcelulosa poco sustituida; (4.3b) carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa: (3 c) celulosa cristalina: (4.1 c) hidroxipropilcelulosa poco sustituida: y (4.2 c) almidón de maíz, en el que la proporción con relación al 100% en peso del comprimido bucodisgregable es (1a) 1 a 8% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 75% en peso, el total de (3b) y (3 c) de 15 a 25% en peso, el total de (4.1b) y (4.1c) 1 a 16% en peso, (4.2c) 5 a 20% en peso, (4.3b) 1 a 10% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0,5 a 8% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$.

60 [25] Un comprimido bucodisgregable que puede obtenerse moldeando una mezcla de gránulos que puede obtenerse por granulado de una mezcla de partículas que contiene el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (2a) manitol y (5a) metilcelulosa o

metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4.1b) hidroxipropilcelulosa poco sustituida; (4.3b) carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa: (3 c) celulosa cristalina: (4.1 c) hidroxipropilcelulosa poco sustituida: y (4.2 c) almidón de maíz, en el que la proporción con relación al 100% en peso de comprimido disgregable es (1a) 1 a 5% en peso, el total de (2a) y (2b) 30 a 75% en peso, el total de (3b) y (3 c) 15 a 25% en peso, el total de (4.1b) y (4.1c) 1 a 6% en peso, (4.2c) 5 a 20% en peso, (4.3b) 1 a 5% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0.5 a 8% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina en combinación tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[26] Un comprimido bucodisgregable que comprende (1) un principio activo, (2) manitol, (3) celulosa cristalina y (4) a menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, que muestra una dureza absoluta no inferior a 1,5 N/mm² después de conservación a 25°C, 75% de humedad relativa durante 3 días.

[27] Un procedimiento de preparación de un comprimido bucodisgregable, que comprende mezclar y moldear; las partículas que contienen el principio activo que se pueden obtener mezclando y triturando (1a) un principio activo, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,01 a 50% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 al 20% en peso y el total de ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso y cuando (5a) y (5b) se combinan, el total de los mismos 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm².

[28] Un procedimiento de preparación de un comprimido bucodisgregable, que comprende moldear una mezcla de gránulos que puede obtenerse por granulado de una mezcla de (1) un principio activo, (2b) manitol, (3b) celulosa cristalina y (4b) al menos una tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona; (3c) celulosa cristalina; y (4c) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo que consiste de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla de cada ingrediente con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1) 0,01 a 50% en peso, (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso y al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4c), la proporción de mezcla de cada ingrediente específico es de 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso y la proporción de mezcla de (5b) cuando se combinan es 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[29] Un procedimiento de preparación de un comprimido bucodisgregable, que comprende mezclar y moldear; partículas que contienen el principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso de comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 al 20% en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse 3-6% en peso y cuando (5a) y (5b) se mezclan, el total, de los mismos es 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[30] El procedimiento del apartado [29] mencionado anteriormente, que comprende mezclar y moldear; partículas que contienen el principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionada del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso, el total de (5a) y (5b) que deben mezclarse es 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm².

[31] Un procedimiento de preparación de un comprimido bucodisgregable, que comprende moldear una mezcla de: gránulos que pueden obtenerse por granulación de una mezcla de partículas que contienen el principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona: (3c) celulosa cristalina: (4c) tipo al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso, al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4c), la proporción de mezcla de cada ingrediente específico es de 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0,5 a 10% en peso, y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

[32] Un procedimiento de preparación de un comprimido bucodisgregable, que comprende moldear una mezcla de: gránulos que pueden obtenerse granulando una mezcla de partículas que contienen el principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) metilcelulosa o metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4.1b) hidroxipropilcelulosa sustituida; (4.3b) carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa: (3 c) celulosa cristalina: (4.1 c) hidroxipropilcelulosa poco sustituida: y (4.2 c) almidón de maíz, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido bucodisgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) de 10 a 30% en peso, el total de (4.1b) y (4.1c) 1 a 20% en peso, (4.2c) 1 a 20% en peso, (4.3b) 1 a 20% en peso y el total de (5a) y (5b) es de 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

Efecto de la invención

Según la presente invención, puede proporcionarse un comprimido bucodisgregable que tiene capacidad de disgregación superior y dureza adecuada, que mantiene rápida capacidad de disgregación bucal incluso en condiciones de humedad, y dureza no inferior a un nivel predeterminado necesario para utilizar una máquina de envasado automático. Además, puede proporcionarse un comprimido bucodisgregable que es fácil de tomar.

Realización para la puesta en práctica de la invención

En la presente invención, "comprimido bucodisgregable" significa un comprimido que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal sin ingerir agua para tomar el comprimido, y específicamente significa un comprimido que se disgrega en unos 40 s, preferentemente unos 30 s, en la cavidad bucal en una prueba de disgregación principalmente con saliva o una prueba de disgregación utilizando un dispositivo, y similares.

En la presente memoria y en las reivindicaciones, la proporción de mezclado indica una proporción (en % peso) de cada ingrediente al peso total del comprimido cuando el peso total del comprimido bucodisgregable es del 100% en peso.

"Tamaño medio de partículas" en la presente memoria y en las reivindicaciones se presenta por los valores medidos, por ejemplo, con un aparato de medida del tamaño de partícula de difracción por láser (HELOS&RODOS fabricado por SYMPATEC GmbH), o un aparato de medida de la distribución del tamaño de partícula por difracción de láser (SALD3000) fabricado por SHIMADZU Corporation.

"Densidad aparente" en la presente memoria y en las reivindicaciones se presenta por los valores medidos por el método de masa constante (método 1) descrito en la Farmacopea Japonesa, 15ª Edición. Es un valor numérico representado por la fórmula siguiente

$$\text{densidad aparente (g/cm}^3\text{)} = \text{peso de la muestra (g)}/X \text{ (cm}^3\text{)}$$

en la que X cm³ es un volumen de una muestra (generalmente alrededor de 30 g) cuando se deja caer libremente en una probeta de 100 ml (cm³). Cuando la muestra se vierte desde la probeta, el peso de la muestra se reduce de manera apropiada antes de la medición.

El comprimido bucodisgregable de la presente invención contiene de manera característica

(1) un principio activo,

(2) manitol,

(3) celulosa cristalina y

(4) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa,

en el que la proporción de mezcla con relación a 100% en peso del comprimido disgregable es

(1) 0,01 a 50% en peso,

5 (2) 20 a 86% en peso,

(3) 10 a 30% en peso y

(4) la proporción de mezcla de cada ingrediente específico es 1 a 20% en peso y su total que debe mezclarse es del 3 al 60% en peso y además,

el conjunto de (3) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.

10 Más específicamente, el comprimido bucodisgregable de la presente invención se puede obtener formulando una composición que contiene los siguientes ingredientes para que cumpla la proporción de mezcla siguiente por 100% en peso del comprimido bucodisgregable:

(1) 0,01 a 50% en peso de un principio activo,

(2) 20 a 86% en peso de manitol,

15 (3) 10 a 30% en peso de celulosa cristalina cuyo conjunto tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³ y

(4) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, cada uno de los cuales en una proporción de mezcla del 1 al 20% en peso, en total 3 a 60% en peso.

La presente invención se explica con más detalle a continuación.

20 (1) Principio activo

El principio activo utilizado en el comprimido bucodisgregable de la presente invención no está particularmente restringido, en cuanto puede someterse al tratamiento o profilaxis de la enfermedad como principio activo farmacéutico, y permite administración oral. Por ejemplo, pueden mencionarse tónicos nutritivos; fármacos antiinflamatorios antipiréticos analgésicos; fármacos antipsicóticos; sedantes hipnóticos; fármacos antiespasmódicos; 25 fármacos para el sistema nervioso central; mejoradores del metabolismo cerebral; mejoradores de la circulación cerebral; fármacos antiepilépticos; fármacos simpatomiméticos; digestivos estomacales; agentes antiulcerosos; mejoradores del movimiento del tubo digestivo; antiácidos; expectorantes antitusivos; supresores del movimiento intestinal; antieméticos; estimulantes de la respiración; broncodilatadores; fármacos antialérgicos; agentes antihistamínicos; cardiotónicos; agentes antiarrítmicos; diuréticos; inhibidores de la ECA; antagonistas del Ca; 30 antagonistas de AII; vasoconstrictores; vasodilatadores coronarios; vasodilatadores; vasodilatadores periféricos; agentes antihiperlipidémicos; fármacos coleréticos; antibióticos cepheps; fármacos antibacterianos bucales; agentes quimioterapéuticos; fármacos de sulfonilurea; inhibidores de α -glucosidasa; mejoradores de resistencia a la insulina; secretagogos de insulina de actuación rápida; inhibidores de DPPIV; remedios para la complicación diabética; agentes antiosteoporosis; agentes antireumáticos; relajantes de los músculos estriados; narcóticos alcaloides; 35 sulfamidas; remedios para la gota; inhibidores de coagulación sanguínea; agentes anticancerosos y similares.

El principio activo en la presente invención puede estar en forma de sal o en una forma libre, en la medida en que sea farmacéuticamente aceptable. Puede también estar en forma de solvato tal como solvato o hidrato de alcohol y similares. Además, el principio activo mencionado anteriormente puede utilizarse solo, o puede utilizarse en combinación con dos tipos o más.

40 La cantidad de principio activo que debe mezclarse (1) en la presente invención es generalmente de 0,01 a 50% en peso, preferentemente 0,1 a 45% en peso, más preferentemente 0,1 a 25% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido bucodisgregable. La "proporción de mezcla del principio activo" en la presente invención se basa en la formulación de un "principio activo farmacéutico" generalmente adoptado como medicamento. En otras palabras, cuando un fármaco toma la forma de sal, la cantidad que constituye la base contiene un ácido o base que forma la 45 sal. Cuando un fármaco contiene agua de cristalización y similares, la cantidad que constituye la base no incluye una cantidad correspondiente al agua de cristalización.

El tamaño medio de partícula del principio activo que debe utilizarse en la presente invención puede ser cualquiera siempre y cuando no haya una sensación áspera en la cavidad bucal. Generalmente es de 1 a 250 μm , preferentemente de 1 a 150 μm , más preferentemente de 1 a 100 μm . Para conseguir un tamaño de partícula deseado, el principio activo se pulveriza de manera apropiada según se necesite antes de su uso. Ejemplos de 50 método de pulverización incluyen un método que utiliza un molino de chorro o un molino de martillos.

El principio activo puede someterse a enmascaramiento de sabores molestos tal como un sabor amargo y similares por un método de formulación conocido, dotado de una capacidad de liberación controlada tal como liberación entérica o lenta y similares, o sometido a un tratamiento para estabilización o mejora de la productividad. Específicamente, por ejemplo, un principio activo puede granularse o recubrirse para dar partículas (o gránulos). Aunque el método no está particularmente restringido, el principio activo puede granularse, por ejemplo, como se da a conocer en el documento WO 2005/055989, mezclando y triturando (1) un fármaco con un sabor molesto, (2) metilcelulosa y (3) manitol para dar (partículas que contienen fármaco con sabor molesto reducido).

Además, a título de ejemplo como recubrimiento de un principio activo puede utilizarse, por ejemplo, el método descrito en el documento JP-A-3-130214.

- 10 Como se menciona en la presente memoria, el recubrimiento incluye a todo el recubrimiento o a una parte de la superficie de un ingrediente eficaz con un ingrediente del recubrimiento. Como aparatos para este recubrimiento, puede mencionarse la máquina de granulación en lecho fluidizado corriente (incluyendo la máquina de granulación en lecho fluidizado con rotor, la máquina de granulación en lecho fluidizado Wurster y similares); para suprimir la aspereza de las partículas en una etapa, se da preferencia a las máquinas de granulación en lecho fluidizado Wurster equipadas con un aparato para la circulación forzada por el lateral (p. ej., SPC, fabricada por POWREX CORPORATION, y similares), las máquinas de granulación en lecho fluidizado híbridas equipadas con un mecanismo de molienda (tipo impulsor de pantalla, tipo estator de cuchilla, tornillos cruzados, rompedores de terrones y similares) (p. ej., recubrimiento de partículas superfinas y procesador de granulación SFP-01, fabricado por POWREX CORPORATION, y similares), y máquinas rotativas de granulación en lecho fluidizado (p. ej., OMNITECS, fabricado por NARA MACHINERY CO. LTD., y similares). Como aparatos para liofilización, pueden utilizarse liofilizadores ordinarios (fabricado por OKAWARA MFG. CO., LTD., fabricado por OHKAWARA KAKOHKI CO. LTD., fabricado por Yamato, fabricado por Niro, y similares).

- 25 Como se mencionó anteriormente, cuando el principio activo está granulado o recubierto, se recomienda dividir finamente el principio activo para que tenga un tamaño de partícula medio de 1 a 150 μm , preferentemente de 1 a 50 μm , más preferentemente de 1 a 30 μm . Por lo tanto, cuando el principio activo está granulado o recubierto, etc. por un pretratamiento para comunicar una función, los tamaños de partícula medios de las partículas que contienen el principio activo, que representan una unidad mínima para la expresión de la función objeto (partículas que contienen principio activo) varía dependiendo de las características de las partículas, por ejemplo, facilidad de disolución y similares. Es, por ejemplo, aproximadamente 1 a 500 μm , preferentemente aproximadamente 1 a 400 μm , más preferentemente aproximadamente 10 a 300 μm . Cuando las partículas son ligeramente solubles, puede ser, por ejemplo, no más de 250 μm , preferentemente alrededor de 1 a 150 μm . Las partículas que contienen el principio activo, que representa la unidad mínima para la expresión de la función objeto, significan la unidad de constitución mínima que contiene el principio activo, que presenta una propiedad recién otorgada que el principio activo no puede presentar, tal como el enmascaramiento del sabor amargo, la liberación lenta, la disolución entérica y similares, en un comprimido. Por ejemplo, toman la forma de partículas con sabor amargo enmascarado, partículas de liberación lenta, partículas entéricas y similares, conteniendo cada una el principio activo. La cantidad de partículas que contienen el principio activo (partículas que contienen principio activo) que van a mezclarse, que representan la unidad mínima de expresión de la función, por 100% en peso del comprimido bucodisgregable es generalmente de 0,5 a 60% en peso, preferentemente 1 a 50% en peso, más preferentemente alrededor de 2 a 3% en peso, más preferentemente alrededor de 3 a 20% en peso.

Además, cuando los ingredientes descritos en los apartados (2) a (4) (además de (5)) se utilizan a continuación en un tratamiento como se mencionó anteriormente, la cantidad de los mismos que debe utilizarse está contenida en la proporción de mezcla de los ingredientes siguientes.

(2) Manitol

- 45 Aunque el manitol, uno de los ingredientes esenciales en la presente invención, no está específicamente limitado, es preferible D-manitol. Pueden utilizarse generalmente los descritos en "la Farmacopea Japonesa" o "Japanese Pharmaceutical Excepients". La forma cristalina del mismo no está especialmente restringida, y puede utilizarse cualquiera de tipo α , de tipo β y de tipo δ , o puede ser una forma amorfa obtenida por liofilización. Por otra parte, puede utilizarse el manitol que es esférico y tiene alta densidad, como se describe en el documento JP-A-11-92403.
- 50 Aunque el tamaño medio de partícula del manitol que debe mezclarse no está especialmente restringido, es preferible de 10 a 300 μm , más preferentemente de 10 a 250 μm , además preferentemente 30 a 200 μm . Para conseguir un tamaño de partícula deseado, el principio activo se pulveriza de manera apropiada según sea necesario antes de su uso. Ejemplos de método de pulverización incluyen un método que utiliza un molino de chorro o un molino de martillos.
- 55 La cantidad de manitol que debe mezclarse por 100% en peso del comprimido bucodisgregable en la presente invención es generalmente de 20 a 86% en peso, preferentemente de 20 a 75% en peso, más preferentemente de 30 a 75% en peso.

(3) Celulosa cristalina

En cuanto a la celulosa cristalina, que es uno de los ingredientes esenciales en la presente invención, es importante la densidad aparente de su conjunto cuando se mezcla para formar el comprimido bucodisgregable. Es decir, se utiliza celulosa cristalina, cuyo conjunto tiene una densidad aparente generalmente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$. Se prefieren las que tienen una densidad aparente no superior a $0,17 \text{ g/cm}^3$, más preferentemente no superior a $0,15 \text{ g/cm}^3$.

El efecto deseado en la presente invención puede presentarse por una combinación de celulosa cristalina que tiene una densidad aparente específica y dos o más tipos de ingredientes específicos descritos a continuación (4). En otras palabras, aún si se añade en cualquier gran cantidad la celulosa cristalina cuyo conjunto tiene una densidad aparente que satisface el intervalo mencionado anteriormente, no puede conseguirse el efecto deseado cuando no se combina con los siguientes ingredientes específicos (véanse los ejemplos comparativos 1 a 5). Por otra parte, incluso si se utilizan dos o más tipos de los siguientes ingredientes específicos (4), no puede conseguirse el efecto deseado cuando se combinan con celulosa cristalina cuyo conjunto tiene una densidad aparente que no satisface el intervalo mencionado anteriormente (véanse los ejemplos comparativos 18 a 23). Es decir, se ha descubierto que el efecto deseado puede conseguirse mediante la combinación de la presente invención.

Cuando la celulosa cristalina utilizada en la presente invención tiene un diámetro de partícula medio grande de la celulosa cristalina, la sensación áspera en la lengua se siente después de la disgregación en la cavidad bucal; por consiguiente, desde el punto de vista de la facilidad de ingestión, el diámetro de partícula medio de la celulosa cristalina que debe utilizarse como material de partida es preferentemente de $150 \mu\text{m}$ o menos, más preferentemente de $120 \mu\text{m}$ o inferior, aún más preferentemente $100 \mu\text{m}$ o menos.

Como celulosa cristalina con una "densidad aparente" no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$ en la presente invención puede utilizarse una disponible en el mercado, por ejemplo, CEOLUS KG-1000 (preparada por ASAHI KASEI CORPORATION). Aunque un tipo de celulosa cristalina puede utilizarse, dos o más tipos de celulosas cristalinas con diferentes densidades aparentes y tamaños de partícula medios diferentes pueden utilizarse en combinación, de modo que un conjunto de las mismas tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$. Por ejemplo, la "densidad aparente" de CEOLUS KG-802 (preparado por ASAHI KASEI CORPORATION) es $0,22 \text{ g/cm}^3$, y una sola utilización de la misma por la presente invención no puede conseguir el efecto de la invención, como se demuestra en los ejemplos comparativos (21 a 23) siguientes. Sin embargo, por ejemplo, una mezcla 1:1 (proporción en peso) con CEOLUS KG-1000 con una densidad aparente de $0,14 \text{ g/cm}^3$ puede proporcionar celulosa cristalina con una "densidad aparente" no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$ que proporciona el efecto deseado (ejemplo 45). Mezclando de manera apropiada de otra manera para ajustar la densidad aparente del conjunto, puede obtenerse el efecto deseado igualmente (ejemplos 44 y 46). Además, dos o más tipos diferentes de celulosas cristalinas que proporcionan una "densidad aparente" no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$ en la presente invención por mezcla como se mencionó anteriormente pueden utilizarse en combinación con mezclado previo. Por ejemplo pueden mezclarse respectivamente por granulación, adición a la etapa final y similares sin mezclado.

A partir de los aspectos de dureza y tiempo de disgregación, la cantidad de celulosa cristalina mencionada anteriormente que debe mezclarse es generalmente de 10 a 30% en peso, preferentemente de 15 a 25% en peso, por 100% en peso del comprimido bucodisgregable. Un conjunto de celulosa cristalina para mezclarse preferentemente tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^3$ y una proporción de mezcla de 18 a 30% en peso. Cuando un conjunto de celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente de $0,15 \text{ g/cm}^3$ o inferior, la proporción de mezclado es preferentemente de 10 a 30% en peso.

(4) Ingrediente específico

La presente invención se caracteriza por contener al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa. En la combinación con la celulosa cristalina específica mencionada anteriormente, se puede obtener un efecto deseado cuando se mezclan dos o más tipos de los tres tipos de ingredientes específicos. En otras palabras, se descubrió que cuando el ingrediente específico no se mezcla o solamente se mezcla un tipo, no puede obtenerse un efecto deseado (ejemplos comparativos 1 a 5 y ejemplos comparativos 6 a 10), y el objeto de la presente invención puede conseguirse mezclando dos o tres tipos de los mismos.

(4.1) Hidroxipropilcelulosa poco sustituida

La hidroxipropilcelulosa poco sustituida que va a utilizarse en la presente invención no está especialmente restringida con respecto a la proporción de sustitución de un grupo hidropoxi, siempre y cuando sea compatible con la Farmacopea Japonesa. Es generalmente de 7,0 a 12,9%. Aunque su tamaño de partícula medio no está especialmente limitado, dado queda una sensación áspera en la cavidad bucal tras la disgregación cuando el tamaño medio de partícula de la hidroxipropilcelulosa poco sustituida que va a utilizarse es grande, el tamaño de partícula medio de la hidroxipropilcelulosa poco sustituida que va a utilizarse como material de partida es preferentemente de 10 a $200 \mu\text{m}$, más preferentemente de 10 a $150 \mu\text{m}$, más preferentemente de 10 a $100 \mu\text{m}$, por el aspecto de la facilidad de ingestión. La hidroxipropilcelulosa poco sustituida puede pulverizarse de manera apropiada en la medida que sea necesario para conseguir un tamaño de partícula deseado. Ejemplos del método de pulverización incluyen un método que utiliza un molino de chorro o un molino de martillos. La cantidad de

hidroxipropilcelulosa poco sustituida que debe mezclarse es generalmente de 1 a 20% en peso, preferentemente 1 a 16% en peso, más preferentemente 1 a 10% en peso, más preferentemente 1 a 6% en peso, por 100% en peso del comprimido bucodisgregable.

(4.2) Almidón de maíz

- 5 Aunque el tamaño de partícula medio de almidón de maíz que debe utilizarse en la presente invención no está especialmente limitado, ya queda una sensación áspera en la cavidad bucal tras la disgregación cuando el tamaño de partícula medio del almidón de maíz que va a utilizarse es grande, el tamaño de partícula medio del almidón de maíz que va a utilizarse como material de partida es preferentemente 100 a 200 μm , más preferentemente 10 a 100 μm , más preferentemente 10 a 50 μm , por el aspecto de facilidad de ingestión. El almidón de maíz puede pulverizarse de manera apropiada en la medida que sea necesario para conseguir un tamaño de partícula deseado. Ejemplos del procedimiento de pulverización incluyen un método que utiliza un molino de chorro o un molino de martillos. La proporción de la mezcla de maíz es generalmente de 1 a 20% en peso, preferentemente 5 a 20% en peso, por 100% en peso del comprimido bucodisgregable.

(4.3) Carmelosa

- 15 Aunque la carmelosa que va a utilizarse en la presente invención no está particularmente limitada, se utiliza generalmente una compatible con la Farmacopea Japonesa. Aunque el tamaño de partícula medio de la misma no está particularmente limitada ya queda una sensación áspera en la cavidad bucal tras la disgregación cuando el tamaño de partícula medio de la carmelosa que va a utilizarse es grande, el tamaño de partícula medio de la carmelosa que va a utilizarse como material de partida es preferentemente de 10 a 200 μm , más preferentemente de 10 a 150 μm , más preferentemente de 10 a 100 μm , por el aspecto de facilidad de uso cómodo en la ingestión. La carmelosa puede pulverizarse de manera apropiada en la medida que sea necesario para conseguir un tamaño de partícula deseado. Ejemplos del método de pulverización incluyen un método que utiliza un molino de chorro o un molino de martillos. La cantidad de carmelosa que debe mezclarse es generalmente de 1 a 20% en peso, preferentemente 1 a 10% en peso, más preferentemente 1 a 5% en peso, aún más preferentemente 1 a 3% en peso, por 100% en peso del comprimido bucodisgregable.

- En cuanto a los tres tipos mencionados anteriormente de ingredientes específicos, cualquiera de los dos o tres tipos puede utilizarse, y la cantidad total de los mismos que va mezclarse es de 3 a 60% por 100% en peso del comprimido bucodisgregable. Cuando dos tipos de ingredientes particulares solos se mezclan, la cantidad total de los mismos que debe mezclarse es de 3 a 40% en peso. La proporción de mezcla total de (4) ingredientes particulares es preferentemente de 5 a 40% en peso, más preferentemente de 5 a 35% en peso, si se utilizan dos tipos de los mismos o se utilizan tres tipos de los mismos.

(5) Polímero soluble en agua

- En la presente invención, puede añadirse un polímero soluble en agua como aglutinante para la granulación, a fin de mejorar más la propiedad de mezclado o la uniformidad de contenido. Como polímero soluble en agua que va a utilizarse en la presente invención pueden mencionarse, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona. Se prefieren metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Generalmente no se añade un polímero soluble en agua, o si se añade en cantidades mínimas, la proporción de mezcla es sumamente pequeña, ya que su fuerza de enlace influye desfavorablemente en la propiedad de disgregación. En la presente invención, sin embargo, puede añadirse 0,5 a 10% en peso de un polímero soluble en agua por 100% en peso del comprimido bucodisgregable. Por los aspectos de propiedad de disgregación, es preferentemente de 0,5 a 8% en peso, más preferentemente de 0,5 a 5% en peso.

Otros ingredientes para formulación

- El comprimido bucodisgregable de la presente invención se formula generalmente por adición de otros ingredientes de la formulación además de los ingredientes mencionados anteriormente. El "otro ingrediente de formulación" que va a utilizarse a veces en la presente invención puede ser cualquiera siempre y cuando no influya en la dureza inicial y en la dureza después de la humidificación y en tiempo de disgregación del medicamento, o influya muchísimo menos frecuentemente y sólo en la medida en que la formulación no se interrumpa. Ejemplos de los mismos incluyen excipiente, disgregador, aglutinante, agente edulcorante, correctores de sabor/correctores de olor, estabilizantes, tensioactivos, fluidificantes, agentes antiestáticos, agentes de recubrimiento, lubricantes, colorantes, condimentos y similares. La cantidad del "otro ingrediente de la formulación" que debe mezclarse es de 0,01 a 25% en peso por 100% en peso del comprimido bucodisgregable. Cuando dichos ingredientes de formulación están contenidos en un comprimido, la proporción de mezcla constituyente es tal que la cantidad del mismo que debe mezclarse se sustrae de la cantidad de los ingredientes mencionados anteriormente.

Excipientes

- 55 Ejemplo de excipientes incluyen xilitol, sorbitol, eritritol, trehalosa, glucosa, azúcar blanco suave, hidratos de lactosa, sulfato de calcio, carbonato de calcio y similares.

Disgregador

- 5 Ejemplos del disgregador incluyen closcarmelosa de sodio, carboximetil-almidón de sodio; almidones tales como almidón parcialmente pregelatinizado, almidón de patata, almidón de arroz y similares; carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona y similares. La cantidad del disgregador que debe mezclarse puede ser cualquiera siempre y cuando no impida el mantenimiento de la dureza del comprimido.

Aglutinante

- 10 Ejemplos de aglutinantes incluyen goma arábica, goma arábica en polvo, almidón parcialmente gelatinizado, gelatina, agar-agar, dextrina, pululano, povidona, etilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y similares. La cantidad de aglutinante que debe mezclarse puede ser cualquiera con tal que no impida el mantenimiento de la dureza del comprimido y la disgregación en la cavidad bucal.

Agente edulcorante

Ejemplos de agentes edulcorantes incluyen aspartamo, neotamo, acesulfamo potásico, fructosa, jarabe de maltosa reducida, glicirricinato potásico, sacarina, sacarina sódica, sucralosa, estevia, taumatina y similares.

15 Correctores de sabor/correctores de olor

Ejemplos de los correctores de sabor/correctores de olor incluyen aminoácidos y una de sus sales tales como aspartato sódico, alanina, arginina, glicina, glutamina, ácido glutámico, hidrocloreto de ácido glutámico, glutamato sódico y similares, ácidos orgánicos tales como ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico y similares, regaliz, citrato de trietilo, taurina, ácido tánico y similares.

20 Estabilizantes

Ejemplos de estabilizantes incluyen edetato sódico, tocoferol y similares.

Tensioactivos

Ejemplos de tensioactivos incluyen lauril sulfato sódico, polisorbato, aceite hidrogenado y similares.

Fluidificantes

- 25 Ejemplos de fluidificantes incluyen dióxido de silicio hidratado, ácido silícico ligero anhidro, ácido silícico pesado anhidro, dióxido de titanio, metasilicato de magnesio y aluminio, silicato de calcio y similares.

Agentes antiestáticos

Ejemplos de agentes antiestáticos incluyen dióxido de silicio hidratado, ácido silícico ligero anhidro, talco y similares.

30 Agente de recubrimiento

- Ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen líquidos de dispersión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, copolímero aminoalquil metacrilato, goma arábica en polvo, etilcelulosa, Opadry, cera de carnauba, polímero de carboxivinilo, carboximetiletilcelulosa, carmelosa de sodio, copolímero de ácido metacrílico anhidro, alcohol estearílico, cetanol, goma laca, gelatina, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, pululano, povidona, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, copolímero de alcohol polivinílico, copolímero de dimetilaminoetil-metacrilato-metacrilato de metilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, mezcla de ácido fumárico-ácido esteárico-polivinilacetato dietilaminoacetato-hidroxipropilmetilcelulosa, dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero del ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de 2-metil-5-vinilpiridina-ácido metacrílico y similares.
- 35

Lubricantes

- 40 Ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, sal metálica del ácido esteárico, estearil fumarato sódico, éster de ácido graso y sacarosa, talco, aceite hidrogenado, macrogol y similares. Ejemplos de sal metálica de ácido esteárico incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio y similares. Entre los lubricantes, es preferible el ácido esteárico o la sal metálica del ácido esteárico, particularmente el estearato de magnesio. El tamaño de partícula medio del lubricante antes de la formulación es de 0,5 a 50 µm, preferentemente de 1 a 30 µm.
- 45 La proporción de mezcla del lubricante generalmente es de 0,01 a 3,0% en peso, preferentemente de 0,1 a 2% en peso, más preferentemente 0,3 a 1,2% en peso, por 100% en peso del comprimido bucodisgregable.

Colorantes

Ejemplos de colorantes incluyen colorantes alimentarios tales como Colorante alimentario Rojo nº 3, Colorante

alimentario Amarillo nº 5 y Colorante alimentario Azul nº 1, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido de hierro marrón, óxido de hierro negro, clorofila de cobre, clorofila de cobre y sodio, riboflavina, té verde en polvo y similares.

Aromas

- 5 Ejemplos de aromas incluyen esencia de naranja, aceite de naranja, caramelo, alcanfor, aceite de canela, aceite de menta tales como el de menta y el de menta verde y similares, esencia de fresa, esencia de chocolate, esencia de cerezas, esencia de píceas, aceite de píceas, aceite de pino, aceite de menta, esencia de vainilla, esencia amarga, esencia de frutas, esencia de yogur, menta en polvo y esencia de menta tal como de menta y de menta verde y similares, esencia mixta, mentol, limón en polvo, aceite de limón, aceite de rosas y similares.

Método de preparación de comprimido bucodispersable

- 10 El comprimido bucodispersable de la presente invención puede prepararse según un método utilizado convencionalmente en el campo farmacéutico. Puede obtenerse formulando una composición que contiene cada componente del apartado (1) a (4) mencionados anteriormente (y cuando sea necesario, el ingrediente (5)) y, cuando sea necesario, el otro ingrediente de formulación mencionado anteriormente por un medio conocido. Por ejemplo, los diversos ingredientes mencionados anteriormente se mezclan uniformemente y la mezcla se moldea por compresión formando comprimidos utilizando una prensa de comprimidos convencional y similares, para dar comprimidos. Además, los ingredientes mencionados anteriormente se mezclan (cuando sea necesario, se granulan para proporcionar gránulos), se añade un lubricante y la mezcla se moldea por compresión para dar comprimidos. Alternativamente, el principio activo (1) se pretrata con antelación con una parte de cada ingrediente de (2) a (4), y los demás ingredientes de la formulación por un medio conocido tal como granulación, recubrimiento, etc., se mezclan uniformemente con el resto de los ingredientes de la formulación y la mezcla se moldea por compresión por un medio conocido para dar comprimidos.

- 25 Por ejemplo, mezclando y moldeando partículas que contienen principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) un principio activo, (2a) manitol y (5a) por lo menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, (2b) manitol, (3b) celulosa cristalina, (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario puede obtenerse, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, un comprimido bucodisgregable. La proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 50% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 a 20% en peso del total de los ingredientes específicos que van a mezclarse 3-60% en peso, y a continuación (5a) y (5b) se mezclan, el total de los mismos de 0,5 a 10% en peso.

- 35 Además, al moldear una mezcla de gránulos que pueden obtenerse por granulación de una mezcla de (1) un principio activo, (2b) manitol, (3b) celulosa cristalina y (4b) por lo menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario puede obtenerse, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, (3c) celulosa cristalina y (4c) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado de entre el grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, un comprimido bucodisgregable. La proporción de mezcla de cada ingrediente con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1) 0,01 a 50% en peso, (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso, y al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4c), la proporción de mezcla de cada ingrediente específico es 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse es 3 a 60% en peso, y la proporción de mezcla de (5b) cuando se mezclan es de 0,5 a 10% en peso.

- 45 El método de moldeo del comprimido bucodisgregable de la presente invención no está particularmente restringido, y los métodos de moldeo por compresión con la utilización de la conocida prensa de comprimidos, por ejemplo, se utiliza una prensa de comprimidos rotativa, una prensa de comprimidos de un solo troquel, una prensa y similares. La fuerza de compresión no está especialmente restringida en cuanto que comunica suficiente dureza y tiempo de disgregación apropiado al comprimido de la presente invención y puede determinarse de manera apropiada.

Aplicación al compuesto A

- 50 Especialmente, la presente invención se aplica preferentemente a la utilización, como principio activo, de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-fluorobencil)-2-morfolinil]metil]benzamida (compuesto A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es un fármaco con un sabor molesto. El compuesto (o una de sus sales de adición de ácido y de sus hidratos) son agonistas selectivos del receptor de serotonina 4, y presentan buena acción estimulante de la motilidad gástrica (véase la patente de EE.UU. nº 4.870.074). El compuesto puede prepararse, por ejemplo, por el método descrito en la patente EE.UU. nº 4.870.074 o un método análogo a éste. El compuesto A puede ser un racemato, o una de las formas ópticamente activas. El compuesto puede ser una forma libre, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Como sal, es preferible una sal de adición de ácido. Por ejemplo, una sal de adición con ácido orgánico incluye formiato, acetato, lactato, adipato, citrato, tartrato, fumarato, metansulfonato,

maleato y similares, y una sal de adición con ácido inorgánico incluye hidrocloreuro, sulfato, nitrato y similares. Entre estos, es particularmente preferible el citrato. Por otra parte, el principio activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable puede ser también un sorbato, hidrato o no hidrato. Es preferible un hidrato de citrato, y el citrato dihidratado es particularmente preferible.

- 5 Sin embargo, ya que el compuesto por si mismo tiene un sabor molesto, es deseable el enmascarado de su sabor para proporcionar un comprimido bucodisgregable. Como procedimiento por lo tanto, se conocen varios métodos, y son preferibles las partículas que contienen fármaco y que pueden obtenerse por el método descrito en el documento WO 2005/055989. Es decir, el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, manitol, y al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa se mezclan preferentemente y se trituran para dar partículas que contienen principio activo. El polímero soluble en agua es esencialmente con preferencia metilcelulosa, más preferentemente metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Aquí, la metilcelulosa no cubre completamente el principio activo pero el principio activo está también presente en la superficie de la partícula.

Partículas que contienen principio activo

- 15 Las partículas preferibles que contienen principio activo que utilizan el compuesto A pueden obtenerse mezclando una composición que contiene (1a) compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y triturando la mezcla.

- 20 La proporción de mezclado de (1a) compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptable contenida en las partículas que contienen el principio activo es la misma que la del principio activo (1) mencionado anteriormente y preferentemente 0,1 a 10% en peso, preferentemente alrededor de 1 a 8% en peso, más preferentemente alrededor de 1 a 5% en peso, por 100% en peso del comprimido.

- 25 Como (2a) manitol necesario para la tritución, se utiliza una parte de manitol (2) mencionado anteriormente, que es uno de los ingredientes esenciales de la presente invención. Su proporción de mezcla está dentro del intervalo descrito en el documento WO 2005/055989, preferentemente alrededor de 1 al 30% en peso, más preferentemente alrededor de 1 a 20% en peso por 100% en peso del comprimido.

- 30 (5a) polímero soluble en agua necesario para la tritución contiene preferentemente al menos metilcelulosa para el enmascarado de un sabor molesto. Alternativamente, pueden utilizarse metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa en combinación. Puede utilizarse también otro polímero soluble en agua. La cantidad de (5a) polímero soluble en agua que debe mezclarse esta dentro del intervalo descrito en el documento WO 2005/055989, preferentemente alrededor de 0,5 al 9,9% en peso, más preferentemente alrededor de 0,5 a 6% en peso, por 100% en peso del comprimido.

- 35 Las partículas que contienen principio activo pueden obtenerse mezclando cada ingrediente del (1a), (2a) y (5a) mencionados anteriormente, y triturando la mezcla. Específicamente, por ejemplo, pueden obtenerse añadiendo agua y un disolvente que contiene agua a una mezcla de lo anterior, y triturando la mezcla. El método incluye también mezclar cada ingrediente, añadir agua o un disolvente que contiene agua al mismo y triturar la mezcla, o disolver la totalidad o una parte de metilcelulosa (si es necesario, se añade más hidroxipropilcelulosa) en agua, añadiendo lo mismo a la mezcla y triturando la mezcla. Además, el método incluye también mezclar cada ingrediente, añadir agua o un disolvente que contiene agua, que contiene otro aglutinante convencional a una concentración que no influye en el efecto de la presente invención y triturando la mezcla. Ejemplos del método de 40 tritución incluyen los métodos de granulación utilizados convencionalmente tales como un método de granulación y agitación, un método de granulación y extrusión, un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación en seco y similares. Las partículas que contienen principio activo pueden contener más corrector, fluidificante, estabilizante, tensioactivo, disgregador, colorante y similares dentro de las partículas. Ejemplos específicos de estos ingredientes incluyen los ilustrados por los demás ingredientes de formulación mencionados anteriormente.

Comprimido bucodisgregable con enmascaramiento de sabor molesto de compuesto A

- 50 Aplicando las partículas que contienen el principio activo mencionadas anteriormente al comprimido bucodisgregable de la presente invención, puede proporcionarse un comprimido bucodisgregable con capacidad de disgregación superior y dureza adecuada, que enmascara un sabor molesto, mantiene capacidad de disgregación bucal rápida aún en condiciones de humedad y dureza no inferior al nivel predeterminado necesario para envasado por una máquina de envasado automático.

- 55 Es decir, un comprimido bucodisgregable puede obtenerse comprimiendo en una máquina de comprimidos una mezcla de partículas que contienen principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, (2b) manitol, (3b) celulosa cristalina, al menos dos tipos de los ingredientes específicos mencionados anteriormente (4b) y, si es necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona. El método de preparación del mismo puede ser el

método mencionado anteriormente. La proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 a 20% en peso y el total del mismo para mezclarse 3 a 60% en peso, y el total de (5a) y (5b) 0,5 a 10% en peso. En (5b), es preferible metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

En general, cuando la proporción de mezcla de cada ingrediente contenida en un comprimido no es inferior a 1% en peso, el problema de no poder cumplir la uniformidad de contenido de cada ingrediente en el comprimido bucodisgregable que puede obtenerse es raro. No obstante, cuando las partículas que contienen principio activo mencionadas anteriormente se mezclan con cada ingrediente de (2) a (4) a una proporción de mezcla no inferior a 1% en peso, se observó que la uniformidad de contenido puede no satisfacerse, aunque pueda conseguirse un efecto deseado de la presente invención.

Por consiguiente, los presentes inventores han descubierto que el problema mencionado anteriormente de uniformidad de contenido puede resolverse granulando las partículas que contienen principio activo mencionadas anteriormente utilizando una parte de ingredientes (2) a (4).

Es decir, el problema puede resolverse moldeando una mezcla de gránulos que puede obtenerse granulando una mezcla de partículas que contienen principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa; y (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona; (3c) celulosa cristalina; (4c) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa. La proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso, al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4c), la proporción de mezclado de cada ingrediente específico es 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos que debe mezclarse 3 a 60% en peso, y el total de (5a) y (5b) es 0,5 a 10% en peso.

Especialmente, es preferible moldear una mezcla de gránulos que puede obtenerse granulando una mezcla de partículas que contienen principio activo que puede obtenerse mezclando y triturando (1a) el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado de entre el grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (3c) celulosa cristalina; (4.1c) hidroxipropilcelulosa poco sustituida y (4.2c) almidón de maíz. La proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido bucodisgregable es (1a) 0,1 a 10% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso, el total de (4.1b) y (4.1c) 1 a 20% en peso, (4.2c) 1 a 20% en peso, (4.3b) 1 a 20% en peso y el total de (5a) y (5b) es 0,5 a 10% en peso. Preferentemente, el total de (2a) y (2b) es 20 a 75% en peso, (más preferentemente 30 a 75% en peso) y (4.2c) es 20% en peso.

Las proporciones de la mezcla de (3b) celulosa cristalina y de ingredientes específicos (4.1b), (4.2b) y (4.3b) que van a utilizarse para los gránulos pueden seleccionarse libremente siempre que se cumplan las condiciones mencionadas anteriormente. La relación en peso de celulosas cristalinas (3b) y (3c) es preferentemente 1:0,5 a 1:2. La hidroxipropilcelulosa poco sustituida (4.1b) y carmelosa (4.3b) pueden seleccionarse libremente. Se añade preferentemente almidón de maíz (4.2b) en forma de polvo en lugar de en forma de gránulos, lo que proporciona facilidad de ingestión como se menciona a continuación. La densidad aparente del conjunto (3b) y (3c) es tal como se describe en el punto (3) mencionado anteriormente.

Comprimido bucodisgregable

El comprimido bucodisgregable que puede obtenerse de este modo de la presente invención significa el que presenta la propiedad de disgregación rápida en la cavidad bucal sin ingerir agua para tomar una formulación. Específicamente, el comprimido bucodisgregable de la presente invención es una formulación que se disgrega en la cavidad bucal principalmente con saliva en unos 40 s, generalmente en 40 s, preferentemente en 30 s.

Además, el comprimido bucodisgregable de la presente invención tiene suficiente dureza para evitar grietas y la rotura durante la operación ordinaria. La operación ordinaria incluye el transporte y almacenamiento en forma de paquete, recogida de PTP, envasado de una dosis en una máquina de envasado automático, transporte y almacenamiento en un paquete de una dosis y similares. Específicamente, el comprimido de disgregación bucal de la presente invención tiene una dureza absoluta de 2,0 N/mm² o superior, preferentemente 3,0 N/mm² o superior. Cuando el comprimido tiene una línea de separación, su dureza absoluta es 2,0 a 10,0 N/mm², preferentemente 2,5 a 7,0 N/mm², teniendo en cuenta la facilidad de división.

La dureza absoluta es un valor obtenido dividiendo la dureza medida con un medidor de dureza de comprimidos por una superficie de la sección transversal del comprimido dividido por dos a lo largo de la dirección longitudinal (por ejemplo, en el caso de un comprimido plano, el diámetro del comprimido (mm) x grosor del comprimido (mm)), que se muestra en la fórmula siguiente.

dureza absoluta (N/mm^2) = dureza (N)/área de la sección transversal (mm^2)

Además, el comprimido bucodisgregable de la presente invención puede mantener la propiedad de disgregación rápida y la dureza aún cuando se almacene en condiciones de humedad. Por ejemplo, el tiempo de disgregación bucal del comprimido bucodisgregable de la presente invención después de la conservación a 25°C, 75% de humedad relativa (75% HR) durante 3 días no se diferencia del de antes (por ejemplo, diferencia en el tiempo de disgregación antes y después de la conservación está dentro de 5 s), y la dureza absoluta puede mantenerse en generalmente 1,5 N/mm^2 o superior, preferentemente 1,6 N/mm^2 o superior.

Además, la facilidad de ingestión de un comprimido bucodisgregable es un factor importante para los pacientes bajo medicación, y es importante que el comprimido comience a disgregarse pronto con saliva sin que la sensación de contenido agua de la saliva sea absorbida por el comprimido en la cavidad bucal, sin la ingestión de la tableta en la cavidad bucal, y sin sabor amargo y similar debido a los ingredientes. En otras palabras, el comprimido bucodisgregable de la presente invención se caracteriza porque está exento de sensación de polvo en la ingestión (fácil absorción del contenido de agua en la boca por el comprimido, tiempo prolongado requerido para conseguir un estado en suspensión y comparativamente gran cantidad de polvo restante), sensación de saciedad (la ingestión del comprimido debida a la absorción del contenido de agua en la boca por el comprimido, que es irrelevante para la disgregación del comprimido) y sabor ácido (sabor amargo en la boca), y la propiedad de disgregación de antes es buena (véanse las tablas 55 a 62).

Entre las formulaciones que reúnen los intervalos preferibles de dureza y tiempo de disgregación después de la humidificación mencionada anteriormente en la presente invención, cuando se tiene en cuenta la facilidad de ingestión mencionada anteriormente, el intervalo preferible de valores numéricos de cada ingrediente de (3) y (4) de la presente invención es como se muestra a continuación. Es decir, el intervalo preferible de valor numérico por 100% en peso del comprimido bucodisgregable es (3) celulosa cristalina con una densidad aparente específica de 15 a 25% en peso, (4.1) hidroxipropilcelulosa poco sustituida 1 a 6% en peso, (4.2) almidón de maíz 5 a 20% en peso y (4.3) carmelosa 1 a 5% en peso, más preferentemente 1 a 3% en peso. Cuando las partículas que contienen principio activo que contienen el compuesto A se utilizan para los comprimidos bucodisgregables, tres tipos de los ingredientes específicos mencionados anteriormente (4.1), (4.2) y (4.3) están contenidos principalmente. En un caso diferente, la gran facilidad de ingestión puede también obtenerse utilizando dos o tres tipos de los mismos.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle en lo que sigue a continuación haciendo referencia a los ejemplos, que no deben considerarse restrictivos.

Como principio activo de (1) se utilizaron los 5 tipos siguientes. Es decir, racemato del compuesto A se definió como el compuesto A-a y el citrato de compuesto A-a se definió como el compuesto A-b (principio activo), y A-b-dihidratado se utilizó (preparado por Daiippon Sumimoto Pharma Co., Ltd., tamaño de partícula medio aproximadamente 5 μm). Como cafeína se utilizó cafeína anhidra fabricada por BASF, como acetaminofeno, se utilizó el fabricado por YAMAMOTO CORPORATION CO., LTD., como zonisamida, se utilizó la fabricada por Daiippon Sumimoto Pharma Co., Ltd., (el tamaño de partícula medio aproximadamente 7 μm), y como cimetidina, se utilizó la fabricada por Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Como manitol de (2), se utilizaron los 14 tipos siguientes. Para ser específicos, a menos que se especifique especialmente en los ejemplos y tablas, "manitol" quiere decir PEARLITOL 160C (tamaño de partícula medio aproximadamente 60 μm) de ROQUETTE Corporation, que es D-manitol, manitol 50C quiere decir PEARLITOL 50C (tamaño de partícula medio aproximadamente de 30 μm) de ROQUETTE Corporation, que es el D-manitol, y manitol 25C quiere decir PEARLITOL 25C de ROQUETTE Corporation, que es D-manitol. Además, manitol S quiere decir mannitol S (tamaño de partícula medio aproximadamente 70 μm) de TOWA-KASEI Co., Ltd., que es D-manitol, y manitol P quiere decir mannitol P (tamaño de partícula medio aproximadamente 30 μm) de TOWA-KASEI Co., Ltd., que es D-manitol. Manitol M quiere decir Parteck delta M de Merck & Co., Inc., que es D-manitol. Manitol 100SD significa PEARLITOL 100SD de ROQUETTE Corporation, que es D-manitol, manitol 200SD quiere decir PEARLITOL 200SD de ROQUETTE Corporation, que es D-manitol, manitol Marine Crystal quiere decir Marine Crystal de Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd., que es D-manitol, y manitol 108 quiere decir Nonpareil-108 de Freund Corporation, que es D-manitol. Manitol M100 quiere decir Parteck M100 de Merck & Co., Inc., que es D-manitol, manitol M200 quiere decir Parteck M200 de Merck & Co., Inc., que es D-manitol y manitol M300 quiere decir Parteck M300 de Merck & Co., Inc., que es D-manitol. Manitol 1.059 quiere decir manitol 1.05980 de Merck & Co., Inc., que es D-manitol.

Como celulosa cristalina de (3) se utilizaron las siguientes, Celulosa cristalina KG-1000 quiere decir CEOLUS KG-1000 (densidad aparente, 0,14 g/cm^3) de ASAHI KASEI CORPORATION, celulosa cristalina PH-101 quiere decir CEOLUS PH-101 (densidad aparente, 0,31 g/cm^3) de ASAHI KASEI CORPORATION, y celulosa cristalina KG-802 quiere decir CEOLUS KG-802 (densidad aparente, 0,22 g/cm^3) de ASAHI KASEI CORPORATION.

Como para (4) los ingredientes específicos como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, se utilizaron las siguientes. A menos que se especifique especialmente en los ejemplos y tablas "hidroxipropilcelulosa poco sustituida" quiere decir

LH-21 de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida quiere decir LH-22 de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida quiere decir LH-32 de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida quiere decir LH-11 de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., y hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida quiere decir LH-31 de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.. Como carmelosa, se utilizó carmelosa NS-300 de Gotoku Chemical Company Ltd., y como almidón de maíz, se utilizó almidón de maíz (XX16)W de Nihon Shokuhinkako Co., Ltd..

Como crospovidona, se utilizó Kollidon CL de BASF Japan, como carmelosa sódica, se utilizó Serogen PR-S de San-Ei Gen F.F.I., Inc., como carmelosa de calcio se utilizó ECG-505 de Gotoku Chemical Company Ltd., como carboximetil almidón sódico, se utilizó Primojel de GOKYO TRADING CO., LTD., y como croscarmelosa sódica, se utilizó Ac-Di-Sol de ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION. Como estearato de magnesio, se utilizó estearato de magnesio (extraído de plantas) de Taihei Chemical Industrial Co., Ltd., como metilcelulosa, se utilizó Metolose SM-25 (viscosidad 2,53 mm²/S (soluble en agua al 2% viscosidad a 20°C (de Japanese Pharmacopoeia))) de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., y como hidroxipropilcelulosa, se utilizó HPC-L de NIPPON SODA CO., LTD.. Como ácido silícico anhidro ligero, se utilizó AEROSIL 200 fabricado por NIPPON AEROSIL, como aspartamo, se utilizó aspartamo de Ajinomoto Co., Inc., como estevia, se utilizó stevi MZ de Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd., como menta verde, se utilizó spearmint Micron 20 de TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION y como mentol, se utilizó menthol coaton DL47155 de Ogawa & Co., Ltd.. Como lactosa finamente granulada, se utilizó lactosa G fabricada por Freund Corporation, como óxido férrico amarillo, se utilizó óxido férrico amarillo fabricado por Kishi Kasei Co., Ltd. y como ácido cítrico anhidrido, se utilizó ácido cítrico anhidrido de Nacalai Tesque.

Ejemplos comparativos 1 a 10
[Tabla 1]

Tabla 1 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos comparativos 1 a 10) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo Comparativo									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(1)	Compuesto A-b dihidratado (como compuesto A-b)	0,529 (0,5)									
(2)	manitol	17,271	15,271	11,271	7,271	3,271	14,471	13,671	13,671	13,271	11,271
(3)	celulosa cristalina KG-1000	2	4	8	12	16	4	4	4	4	4
(4)	carmelosa						0,8	1,6	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida						-	-	1,6	-	-
	almidón de maíz						-	-	-	2	4
	estearato de magnesio	0,2									
	total	20									

[Tabla 2
Tabla 2 Comprímido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 1 a 10) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo Comparativo									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645									
	(como compuesto A-b)	(2,5)									
(2)	manitol	86,355	76,355	56,355	36,355	16,355	72,355	68,355	68,355	66,355	56,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	10	20	40	60	80	20	20	20	20	20
(4)	carmelosa	-									
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-									
	almidón de maíz	-									
	estearato de magnesio	1									
	total	100									

5 Según las formulaciones descritas en la tabla 1, se prepararon los comprimidos bucodisgregables que tienen proporciones de mezcla mostradas en la tabla 2. Es decir, se mezclaron otros ingredientes respectivos aparte de estearato de magnesio, que constituyen el comprimido bucodisgregable. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla, y con la mezcla obtenida se elaboraron comprimidos en una prensa de comprimidos (fabricada por RIKEN, prensa hidráulica) para dar comprimidos (200 mg de peso, 8 mm de diámetro por comprimido). Durante la compresión la fuerza de compresión se ajustó de modo que el tiempo de disgregación en la boca fuera de $25 \text{ s} \pm 5 \text{ s}$. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 52 en el ejemplo experimental a continuación.

10 El comprimido bucodisgregable se diferencia del de la presente invención en que no contiene el ingrediente específico de (4) en la presente invención, o contiene únicamente uno de sus tipos.

Ejemplos 1 a 8

Cuando se combinan carmelosa y almidón de maíz como ingredientes específicos de (4)

[Tabla 3]

Tabla 3 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 1 a 8) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente	Ejemplo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
(1) Compuesto A-b-dihidratado	0,529							
(como compuesto A-b)	(0,5)							
(2) manitol	14,571	14,071	14,371	13,871	12,871	12,271	11,271	9,271
(3) celulosa cristalina KG-1000	4							
carmelosa	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	1	2	2
(4) hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-							
almidón de maíz	0,5	1	0,5	1	2	2	2	4
estearato de magnesio	0,2							
total	20							

[Tabla 4]

Tabla 4 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 1 a 8) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
(1) Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
(1) (como compuesto A-b)	(2,5)							
(2) manitol	72,855	70,355	71,855	69,355	64,355	61,355	56,355	46,355
(3) celulosa cristalina KG-1000	20							
(4) carmelosa hidroxipropilcelulosa poco sustituida almidón de maíz	1	1	2	2	2	5	10	10
	-							
	2,5	5	2,5	5	10	10	10	20
estearato de magnesio	1							
total	100							

- 5 Según las formulaciones descritas en la tabla 3, se prepararon los comprimidos bucodisgregables que tienen proporciones de mezcla mostradas en la tabla 4. Es decir, se mezclaron otros ingredientes respectivos aparte de estearato de magnesio, que constituyen el comprimido bucodisgregable. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla, y con la mezcla obtenida se elaboraron comprimidos en una prensa de comprimidos (fabricada por RIKEN, prensa hidráulica) para dar comprimidos (200 mg de peso, 8 mm de diámetro por comprimido). Durante la compresión la fuerza de compresión se ajustó de modo que el tiempo de disgregación en la boca fuera de $25 \text{ s} \pm 5 \text{ s}$. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 47 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 9 a 16

- 10 Cuando se combinan hidroxipropilcelulosa poco sustituida y almidón de maíz como ingredientes específicos de (4)

[Tabla 5]

Tabla 5 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 9 a 16) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo									
		9	10	11	12	13	14	15	16		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529									
	(como compuesto A-b)	(0,5)									
(2)	manitol	14,571	14,071	13,871	12,871	12,471	11,671	10,671	9,071		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4									
(4)	carmelosa	-									
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,2	0,2	0,4	0,4	0,8	1,6	1,6	3,2		
	almidón de maíz	0,5	1	1	2	2	2	3	3		
	estearato de magnesio	0,2									
	total	20									

[Tabla 6]

Tabla 6 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 9 a 16) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo									
		9	10	11	12	13	14	15	16		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645									
	(como compuesto A-b)	(2,5)									
(2)	manitol	72,855	70,355	69,355	64,355	62,355	58,355	53,355	45,355		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20									
	carmelosa	-									
(4)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1	1	2	2	4	8	8	16		
	almidón de maíz	2,5	5	5	10	10	10	15	15		
	estearato de magnesio	1									
	total	100									

De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 5, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 6. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 47 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 17 a 23

- 5 Cuando se combinan hidroxipropilcelulosa poco sustituida y carmelosa como ingredientes específicos de (4)

[Tabla 7]

Tabla 7 Comprímido bucodisgregable (Ejemplos 17 a 23) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo							
		17	18	19	20	21	22	23	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529							
	(como compuesto A-b)	(0,5)							
(2)	manitol	14,571	14,271	14,471	14,071	12,871	10,471	8,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4							
(4)	carmelosa	0,2	0,2	0,4	0,4	0,8	1,6	3,2	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,4	0,8	0,4	0,8	1,6	3,2	3,2	
	almidón de maíz	-							
	estearato de magnesio	0,2							
	total	20							

[Tabla 8]

Tabla 8 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 17 a 23) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo							
		17	18	19	20	21	22	23	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
	(como compuesto A-b)	(2,5)							
(2)	manitol	73,355	71,355	72,355	70,355	64,355	52,355	44,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20							
(4)	carmelosa	1	1	2	2	4	8	16	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	2	4	2	4	8	16	16	
	almidón de maíz	-							
	estearato de magnesio	1							
	total	100							

De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 7, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 8. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 47 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos comparativos 11 a 13 y ejemplos 24 a 39

- 5 Proporción de mezcla de ingredientes específicos de (4)

[Tabla 9]

Tabla 9 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 11 a 13 y Ejemplos 24 a 27) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo				Ejemplo			
		11	12	13	24	25	26	27	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529							
	(como compuesto A-b)	(0,5)							
(2)	manitol	14,871	14,871	14,871	14,671	13,671	13,971	13,471	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4							
(4)	carmelosa	0,2	-	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	
	almidón de maíz	0,2	0,2	-	0,2	1	0,5	1	
	estearato de magnesio	0,2							
	total	20							

[Tabla 10]

Tabla 10 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 11 a 13 y Ejemplos 24 a 27) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo comparativo				Ejemplo			
	11	12	13	24	25	26	27	
(1) Compuesto A-b-dihidratado (como compuesto A-b)	2,645							
	(2,5)							
(2) manitol	74,355	74,355	74,355	73,355	68,355	69,855	67,355	
(3) celulosa cristalina KG-1000	20							
(4) carmelosa hidroxipropilcelulosa poco sustituida almidón de maíz	1	-	1	1	1	2	2	
	-	1	1	1	2	2	2	
	1	1	-	1	5	2,5	5	
estearato de magnesio	1							
total	100							

[Tabla 11]

Tabla 11 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo						
		28	29	30	31	32	33	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,271	13,071	12,471	12,071	9,671	10,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,8	0,8	0,4	0,8	0,8	1,6	
	almidón de maíz	2	1	2	2	4	2	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 12]

Tabla 12 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo						
	28	29	30	31	32	33	
(1) Compuesto A-b-dihidratado	2,645						
(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2) manitol	61,355	65,355	62,355	60,355	48,355	54,355	
(3) celulosa cristalina KG-1000	20						
(4) carmelosa	1	2	2	2	4	4	
	4	4	2	4	4	8	
	10	5	10	10	20	10	
estearato de magnesio	1						
total	100						

[Tabla 13]

Tabla 13 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 34 a 39) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo						
		34	35	36	37	38	39	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	8,871	10,071	8,071	8,471	6,471	4,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,2	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	3,2	3,2	3,2	
	almidón de maíz	4	2	4	2	4	4	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 14]

Tabla 14 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo							
	34	35	36	37	38	39		
(1) Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
(como compuesto A-b)	(2,5)							
(2) manitol	44,355	50,355	40,355	42,355	32,355	24,355		
(3) celulosa cristalina KG-1000	20							
(4) carmelosa	4	8	8	8	8	16		
	8	8	8	16	16	16		
	20	10	20	10	20	20		
estearato de magnesio	1							
total	100							

5 De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 9, tabla 11 y tabla 13, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 10, tabla 12 y tabla 14. Los comprimidos bucodisgregables de los ejemplos comparativos 11 a 13 se diferencian de los de la presente invención en que el total de las proporciones de mezcla de (4) los ingredientes específicos es 2% en peso y no satisface el intervalo de la presente invención. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 48 y tabla 52 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos comparativos 14 a 17 y ejemplos 40 a 43

Proporción de mezcla de celulosa cristalina

[Tabla 15]

Tabla 15 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 14 a 17 y Ejemplos 40 a 43) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo					Ejemplo				
		14	15	16	17	40	41	42	43		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529									
	(como compuesto A-b)	(0,5)									
(2)	manitol	13,871	6,871	11,871	4,871	12,871	8,871	10,871	6,871		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	1	8	1	8	2	6	2	6		
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8		
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6		
	almidón de maíz	2	2	4	4	2	2	4	4		
	estearato de magnesio	0,2									
	total	20									

[Tabla 16]

Tabla 16 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 14 a 17 y Ejemplos 40 a 43) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo comparativo					Ejemplo				
	14	15	16	17		40	41	42	43	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado					2,645				
	(como compuesto A-b)					(2,5)				
(2)	manitol	69,355	34,355	59,355	24,355	64,355	44,355	54,355	34,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	5	40	5	40	10	30	10	30	
(4)	carmelosa	4	4	4	4	4	4	4	4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	8	8	8	8	8	
	almidón de maíz	10	10	20	20	10	10	20	20	
	estearato de magnesio	1								
	total	100								

5 De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 5, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 16. Los comprimidos bucodisgregables de los ejemplos comparativos 14 a 17 se diferencian de los de la presente invención en que la proporción de mezcla de la celulosa cristalina de (3) es 5% en peso o 40% en peso y no satisface el intervalo de la presente invención. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 48 y en la tabla 52 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 44 a 46 y ejemplos comparativos 18 a 23

Densidad aparente de celulosa cristalina (3) que debe mezclarse

[Tabla 17]

Tabla 17 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 44 a 46 y Ejemplos comparativos 8 a 23) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo			Ejemplo comparativo							
		44	45	46	18	19	20	21	22	23		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529										
	(como compuesto A-b)	(0,5)										
(2)	manitol	10,871	10,871	8,871	12,871	10,871	10,071	12,071	10,871	10,071	10,071	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	
	celulosa cristalina PH-101	-	-	1	4	4	4	-	-	-	-	
	celulosa cristalina KG-802	1	2	-	-	-	-	4	4	4	4	
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,4	0,8	1,6	0,4	0,4	0,8	1,6	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	0,8	0,8	1,6	1,6	
	almidón de maíz	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	
	estearato de magnesio	0,2										
	total	20										

[Tabla 18]

Tabla 18 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 44 a 46 y Ejemplos comparativos 14 a 17) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo			Ejemplo comparativo							
		44	45	46	18	19	20	21	22	23		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645										
	(como compuesto A-b)	(2,5)										
(2)	manitol	54,355	54,355	44,355	60,355	54,355	50,355	60,355	54,355	50,355	50,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	15	10	15	-	-	-	-	-	-	-	
	celulosa cristalina PH-101	-	-	5	20	20	20	-	-	-	-	
	celulosa cristalina KG-802	5	10	-	-	-	-	20	20	20	20	
(4)	carmelosa	4	4	4	2	4	8	2	4	8	8	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	4	8	8	4	8	8	8	
	almidón de maíz	10	10	20	10	10	10	10	10	10	10	
	estearato de magnesio	1										
	total	100										

Utilizando celulosas cristalinas con diferentes densidades aparentes, de la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 17, se prepararon comprimidos bucodisgregable con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 18. Para ser específicos, en los ejemplos 44 a 46 la celulosa cristalina KG-1000 con una densidad aparente de $0,14 \text{ g/cm}^3$ se mezcló con celulosa cristalina PH-101 con una densidad aparente de $0,31 \text{ g/cm}^3$ o celulosa cristalina KG-802 con una densidad aparente de $0,22 \text{ g/cm}^3$, y la densidad aparente de un conjunto de celulosas cristalinas que van a mezclarse se ajustó a $0,17 \text{ g/cm}^3$ (Ejemplo 44), $0,18 \text{ g/cm}^3$ (Ejemplo 45) y $0,17 \text{ g/cm}^3$ (Ejemplo 46). Utilizando el conjunto, se prepararon comprimidos bucodisgregables. Los comprimidos bucodisgregables de los ejemplos comparativos 18 a 23 se diferencian de los de la presente invención en que (3) la celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente de $0,31 \text{ g/cm}^3$ o $0,22 \text{ g/cm}^3$ y no satisface el intervalo de la presente invención. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 48 y en la tabla 52 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 47 a 50

Tipos de manitol

[Tabla 19]

Tabla 19 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 47 a 50) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

		cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
	ingrediente	Ejemplo				Ejemplo			
		47	48	49	50	47	48	49	50
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529				2,645			
	(como compuesto A-b)	(0,5)				(2,5)			
(2)	manitol 50c	12,071	-	-	-	60,355	-	-	-
	manitol 25c	-	12,071	-	-	-	60,355	-	-
	manitol S	-	-	12,071	-	-	-	60,355	-
	manitol P	-	-	-	12,071	-	-	-	60,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4				20			
(4)	carmelosa	0,4				2			
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,8				4			
	almidón de maíz	2				10			
	estearato de magnesio	0,2				1			
	total	20				100			

Utilizando varios manitosles, de la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 19, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 19. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 48 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 51 a 56

- 5 Proporción de mezcla del principio activo

[Tabla 20]

Tabla 20 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 51 a 56) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo					
		51	52	53	54	55	56
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,02116	0,1058	0,2116	1,058	2,116	4,232
	(como compuesto A-b)	(0,02)	(0,1)	(0,2)	(1)	(2)	(4)
(2)	manitol	11,3784	11,2942	11,1884	10,342	9,284	7,168
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8					
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6					
	almidón de maíz	2					
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 21]

Tabla 21 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 51 a 56) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo					
		51	52	53	54	55	56
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,1858	0,529	1,058	5,29	10,58	21,16
	(como compuesto A-b)	(0,1)	(0,5)	(1)	(5)	(10)	(20)
(2)	manitol	56,8942	56,471	55,942	51,71	46,42	35,84
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4					
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8					
	almidón de maíz	10					
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en la tabla 20, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en la tabla 21. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 48 y en la tabla 52 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 57 a 72

- 5 Tipos y proporciones de mezcla de principios activos

[Tabla 22]

Tabla 22 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 57 a 60) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente		cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		57	58	59	60	57	58	59	60
(1)	cafeína	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 23]

Tabla 23 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 61 a 64) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		61	62	63	64	61	62	63	64
(1)	acetaminofeno	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 24]

Tabla 24 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 65 a 68) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		65	66	67	68	65	66	67	68
(1)	cimetidina	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 25]

Tabla 24 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 69 a 72) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		69	70	71	72	69	70	71	72
(1)	zonisamida	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

5 Utilizando varios principios activos, de la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en las tablas 22 a 25, se prepararon comprimidos bucodisgregables con las proporciones de mezcla mostradas en las tablas 22 a 25. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 49 en el ejemplo experimental a continuación. Como principios activos, se utilizó cafeína en los ejemplos 57 a 60, se utilizó acetaminofeno en los ejemplos 61 a 64, se utilizó cimetidina en los ejemplos 65 a 68 y se utilizó zonisamida en los ejemplos 69 a 72.

10 La misma mezcla se utilizó en los ejemplo 58 a 60, en los ejemplos 62 a 64, en los ejemplos 66 a 68 y en los ejemplos 70 a 72. Se prepararon comprimidos (100 mg de peso y 7 mm de diámetro por comprimido) en los ejemplos 58, 62, 66 y 70, se prepararon comprimidos (200 mg de peso y 8 mm de diámetro por comprimido) en los ejemplos 59, 63, 67 y 71, y se prepararon comprimidos (300 mg de peso y 9 mm de diámetro por comprimido) en los ejemplos 60, 64, 68 y 72.

Ejemplos 73 a 80

Partículas que contienen principio activo obtenidas por trituration del principio activo.

15

Tabla 26 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos 73 a 80) (cantidad combinada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplos									
		73	74	75	76	77	78	79	80		
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado (como compuesto A-b)	52,9 (50)	52,9 (50)	105,8 (100)	52,9 (50)	211,6 (200)	105,8 (100)	211,6 (200)		
	(2a)	manitol	347,1	-	294,2	347,1	568,4	284,2	568,4		
		manitol M	-	347,1	-	-	-	-	-		
	(5a)	metilcelulosa	90	90	90	90	200	100	200		
		hidroxipropilcelulosa	10	10	10	10	20	10	20		
comprimido bucodisgregable		partículas que contienen principio activo	375	375	187,5	375	250	187,5	250		
	(2b)	manitol	637,5	-	829,5	637,5	1040	-	1120		
		manitol M	-	637,5	-	-	-	840	-		
	(3b)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	200	150	200		
		celulosa cristalina KG-802	-	-	-	-	-	-	-		
	(4.3b)	carmelosa	45	45	30	45	40	30	40		
	4.2b)	almidón de maíz	45	45	45	45	-	45	60		
		ácido silícico ligero anhidro	7,5	7,5	7,5	7,5	10	7,5	10		
		aspartamo	-	-	-	-	-	-	-		
		estevia	-	-	-	-	-	-	-		
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	15	15	15	15	20	15	20		
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	200	150	200		
	(4.2c)	almidón de maíz	45	45	45	45	200	45	70		
		ácido silícico ligero anhidro	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,5	2		
		aspartamo	6	6	15	6	8	6	4		
		estevia	6	6	7,5	6	8	6	4		
		menta verde	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,5	-		
		estearato de magnesio	15	15	15	15	20	15	20		
		total	1500	1500	1500	1500	2000	1500	2000		

[Tabla 27]

Tabla 27 Comprímido bucodisgregable (Ejemplos 73 a 80) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

		ingrediente	Ejemplos									
			73	74	75	76	77	78	79	80		
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645		
		(como compuesto A-b)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)		
	(2a)	manitol	17,355	-	7,355	19,605	17,355	7,105	7,105	7,105		
		manitol M	-	17,355	-	-	-	-	-	-		
	(5a)	metilcelulosa	4,5	4,5	2,25	2,5	4,5	2,5	2,5	2,5		
		hidroxipropilcelulosa	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25		
comprímido bucodisgregable	gránulos	partículas que contienen principio activo	25	25	12,5	25	25	12,5	12,5	12,5		
		manitol	42,5	-	55,3	42,5	32,5	52	-	56		
		manitol M	-	42,5	-	-	-	-	56	-		
		celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10		
		celulosa cristalina KG-802	-	-	-	-	10	-	-	-		
		carmelosa	3	3	2	3	3	2	2	2		
		almidón de maíz	3	3	3	3	3	-	3	3		
		ácido silícico ligero anhidro	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
		aspartamo	-	-	-	-	0,4	-	-	-		
		estevia	-	-	-	-	0,4	-	-	-		
ingrediente en polvo		hidroxipropilcelulosa	1	1	1	1	1	1	1	1		
		celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10		
		almidón de maíz	3	3	3	3	3	10	3	3,5		
		ácido silícico ligero anhidro	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
		aspartamo	0,4	0,4	1	0,4	-	0,4	0,4	0,2		
		estevia	0,4	0,4	0,5	0,4	-	0,4	0,4	0,2		
		menta verde	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
		estearato de magnesio	1	1100	1	1	1	1	1	1		
		total	100	100	100	100	100	100	100	100		

Preparación de partículas que contienen principio activo

5 Se prepararon las partículas según las formulaciones mostradas en la tabla 26 y a las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 27. Es decir, se tamizaron manitol (2a) y metilcelulosa (5a) a través de un tamiz de 30 mesh, y se granularon pulverizando mientras una suspensión del compuesto A-b-dihidratado (1a) en una solución de la mezcla (Solución acuosa al 4% en peso de hidroxipropilcelulosa (5a)), y se secó en un granulador de lecho fluido (POWREX, MP-01). Los gránulos obtenidos se tamizaron a través de un tamiz de 22 mesh para dar partículas que contienen principio activo con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100 μm .

Preparación de comprimidos bucodisgregables

10 Se prepararon los comprimidos según las formulaciones mostradas en la tabla 26 y a las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 27. Es decir, se tamizaron partículas que contienen el principio activo, manitol (2b), celulosa cristalina (3b), carmelosa (4.3b), almidón de maíz (4.2b), y se mezcló un ingrediente en la formulación de ácido silícico anhidro ligero, aspartamo y estevia, y la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 30 mesh, y se granularon pulverizando mientras una solución de fijación (Solución acuosa al 4% en peso de hidroxipropilcelulosa (5b)), y se secó en un granulador de lecho fluido (POWREX, MP-01). Los gránulos obtenidos se tamizaron a través de un tamiz
15 de 22 mesh para dar gránulos que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100 μm . Se mezclaron los gránulos con ingredientes en polvo enumerados en la formulación aparte de estearato de magnesio. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla, y la mezcla obtenida se comprimió en una prensa de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd., VIRGO) para dar comprimidos (20 mg de peso, 8 mm de diámetro por comprimido). Durante la compresión, se ajustó la fuerza de compresión de modo que la dureza de antes absoluta
20 fue de 2,5 a 3,0 N/mm^2 . La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 50 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos 81 a 88

Partículas que contienen principio activo obtenidas por trituración del principio activo

[Tabla 28]

Tabla 28 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos 81 a 88) (cantidad mezclada) (unidad: g)

		ingrediente	Ejemplos							
			81	82	83	84	85	86	87	88
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	211,6	211,6	253,92	253,92	211,6	211,6	211,6	105,8
		(como compuesto A-b)	(200)	(200)	(240)	(240)	(200)	(200)	(200)	(200)
	(2a)	manitol	568,4	568,4	682,08	682,08	568,4	568,4	568,4	498,2
	(5a)	metilcelulosa	200	200	240	240	200	200	200	140
		hidroxipropilcelulosa	20	20	24	24	20	20	20	16
comprimido bucodisgregable	gránulos	partículas que contienen principio activo	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	285
		manitol	730,5	798	798	768	730,5	715,5	723	625,5
		celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	150	150	150	150
		carmelosa	30	-	-	-	30	30	30	30
		almidón de maíz	-	45	45	45	-	-	-	-
	(4.1b)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	45	-	-	-	45	45	45	45
		hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	45	-	75	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	45	-	-	-	-	-
		ácido silícico ligero anhidro	15	7,5	7,5	7,5	15	15	15	15
		hidroxipropilcelulosa	12	12	12	12	12	12	12	12
ingrediente en polvo	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	150	150	150	150
	(4.2c)	almidón de maíz	150	45	45	45	150	150	150	150
	(4.3c)	carmelosa	-	30	30	30	-	-	-	-
	(4.1c)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	-	-	-	-	15	15	15
		ácido silícico ligero anhidro	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		aspartamo	6	6	6	6	6	6	3	3
		estevia	6	6	6	6	6	6	1,5	1,5
		menta verde	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	-	-
		mentol	-	-	-	-	-	-	1,5	1,5
		estearato de magnesio	15	15	15	15	15	15	15	15
		total	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500

[Tabla 29] Tabla 29 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 81 a 88) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

		ingrediente	Ejemplos							
			81	82	83	84	85	86	87	88
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645
		(como compuesto A-b)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)
	(2a)	manitol	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	12,455
	(5a)	metilcelulosa	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5
		hidroxipropilcelulosa	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,4
	(2b)	manitol	48,7	53,2	53,2	51,2	48,7	47,7	48,2	41,7
	(3b)	celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10
	(4.3b)	carmelosa	2	-	-	-	2	2	2	2
	4.2b)	almidón de maíz	-	3	3	3	-	-	-	-
	(4.1b)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	3	-	-	-	3	3	3	3
		hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	3	-	5	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	3	-	-	-	-	-
		ácido silícico ligero anhidro	1	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10
	(4.2c)	almidón de maíz	10	3	3	3	10	10	10	10
	(4.3c)	carmelosa	-	2	2	2	-	-	-	-
ingrediente en polvo	(4.1c)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	-	-	-	-	1	1	1
		ácido silícico ligero anhidro	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
		aspartamo	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
		estevia	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,1	0,1
		menta verde	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-
		mentol	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1
		estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1	1
		total	100	100	100	100	100	100	100	100

[Tabla 10]

Tabla 10 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 11 a 13 y Ejemplos 24 a 27) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo				Ejemplo			
		11	12	13	24	25	26	27	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
	(como compuesto A-b)	(2,5)							
(2)	manitol	74,355	74,355	74,355	73,355	68,355	69,855	67,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20							
(4)	carmelosa	1	-	1	1	1	2	2	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1	1	1	2	2	2	
	almidón de maíz	1	1	-	1	5	2,5	5	
	estearato de magnesio	1							
	total	100							

[Tabla 11]

Tabla 11 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo					
		28	29	30	31	32	33
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529					
	(como compuesto A-b)	(0,5)					
(2)	manitol	12,271	13,071	12,471	12,071	9,671	10,871
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,8	0,8	0,4	0,8	0,8	1,6
	almidón de maíz	2	1	2	2	4	2
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 12]

Tabla 12 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo						
	28	29	30	31	32	33	
(1) Compuesto A-b-dihidratado	2,645						
(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2) manitol	61,355	65,355	62,355	60,355	48,355	54,355	
(3) celulosa cristalina KG-1000	20						
(4) carmelosa	1	2	2	2	4	4	
	4	4	2	4	4	8	
	10	5	10	10	20	10	
estearato de magnesio	1						
total	100						

[Tabla 13]

Tabla 13 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 34 a 39) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo						
		34	35	36	37	38	39	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	8,871	10,071	8,071	8,471	6,471	4,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,2	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	3,2	3,2	3,2	
	almidón de maíz	4	2	4	2	4	4	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 14]

Tabla 14 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo										
		34		35		36		37		38		39
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645										
	(como compuesto A-b)	(2,5)										
(2)	manitol	44,355		50,355		40,355		42,355		32,355		24,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20										
(4)	carmelosa	4		8		8		8		8		16
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8		8		8		16		16		16
	almidón de maíz	20		10		20		10		20		20
	estearato de magnesio	1										
	total	100										

[Tabla 15]

Tabla 15 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 14 a 17 y Ejemplos 40 a 43) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo					Ejemplo				
		14	15	16	17	40	41	42	43		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529									
	(como compuesto A-b)	(0,5)									
(2)	manitol	13,871	6,871	11,871	4,871	12,871	8,871	10,871	6,871		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	1	8	1	8	2	6	2	6		
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8		
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6		
	almidón de maíz	2	2	4	4	2	2	4	4		
	estearato de magnesio	0,2									
	total	20									

[Tabla 16]

Tabla 16 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 14 a 17 y Ejemplos 40 a 43) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo comparativo					Ejemplo				
	14	15	16	17		40	41	42	43	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado					2,645				
	(como compuesto A-b)					(2,5)				
(2)	manitol	69,355	34,355	59,355	24,355	64,355	44,355	54,355	34,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	5	40	5	40	10	30	10	30	
(4)	carmelosa	4	4	4	4	4	4	4	4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	8	8	8	8	8	
	almidón de maíz	10	10	20	20	10	10	20	20	
	estearato de magnesio	1								
	total	100								

[Tabla 17]

Tabla 17 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 44 a 46 y Ejemplos comparativos 8 a 23) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo			Ejemplo comparativo							
		44	45	46	18	19	20	21	22	23		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529										
	(como compuesto A-b)	(0,5)										
(2)	manitol	10,871	10,871	8,871	12,871	10,871	10,071	12,071	10,871	10,071	10,071	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	
	celulosa cristalina PH-101	-	-	1	4	4	4	-	-	-	-	
	celulosa cristalina KG-802	1	2	-	-	-	-	4	4	4	4	
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,4	0,8	1,6	0,4	0,8	0,8	1,6	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	
	almidón de maíz	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	
	estearato de magnesio	0,2										
	total	20										

[Tabla 18]

Tabla 18 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 44 a 46 y Ejemplos comparativos 14 a 17) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo			Ejemplo comparativo							
		44	45	46	18	19	20	21	22	23		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645										
	(como compuesto A-b)	(2,5)										
(2)	manitol	54,355	54,355	44,355	60,355	54,355	50,355	60,355	54,355	50,355	50,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	15	10	15	-	-	-	-	-	-	-	
	celulosa cristalina PH-101	-	-	5	20	20	20	-	-	-	-	
	celulosa cristalina KG-802	5	10	-	-	-	-	20	20	20	20	
(4)	carmelosa	4	4	4	2	4	8	2	4	8	8	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	4	8	8	4	8	8	8	
	almidón de maíz	10	10	20	10	10	10	10	10	10	10	
	estearato de magnesio	1										
	total	100										

[Tabla 19]

Tabla 19 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 47 a 50) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
ingrediente	Ejemplo				Ejemplo			
	47	48	49	50	47	48	49	50
(1) compuesto A-b-dihidratado	0,529				2,645			
(como compuesto A-b)	(0,5)				(2,5)			
(2) manitol 50c	12,071	-	-	-	60,355	-	-	-
manitol 25c	-	12,071	-	-	-	60,355	-	-
manitol S	-	-	12,071	-	-	-	60,355	-
manitol P	-	-	-	12,071	-	-	-	60,355
(3) celulosa cristalina KG-1000	4				20			
carmelosa	0,4				2			
(4) hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,8				4			
almidón de maíz	2				10			
estearato de magnesio	0,2				1			
total	20				100			

[Tabla 20]

Tabla 20 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 51 a 56) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo					
		51	52	53	54	55	56
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,02116	0,1058	0,2116	1,058	2,116	4,232
	(como compuesto A-b)	(0,02)	(0,1)	(0,2)	(1)	(2)	(4)
(2)	manitol	11,3784	11,2942	11,1884	10,342	9,284	7,168
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8					
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6					
	almidón de maíz	2					
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 21]

Tabla 21 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 51 a 56) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo					
		51	52	53	54	55	56
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,1858	0,529	1,058	5,29	10,58	21,16
	(como compuesto A-b)	(0,1)	(0,5)	(1)	(5)	(10)	(20)
(2)	manitol	56,8942	56,471	55,942	51,71	46,42	35,84
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4					
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8					
	almidón de maíz	10					
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 22]

Tabla 22 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 57 a 60) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente		cantidad mezclada (g)					proporción de mezcla (% en peso)				
		Ejemplo					Ejemplo				
		57	58	59	60		57	58	59	60	
(1)	cafeína	6		10			30		50		
(2)	manitol	5,4		4,2			27		21		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3			20		15		
(4)	carmelosa	0,8		0,8			4		4		
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8			8		4		
	almidón de maíz	2		1			10		5		
	estearato de magnesio			0,2					1		
	total			20					100		

[Tabla 23]

Tabla 23 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 61 a 64) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		61	62	63	64	61	62	63	64
(1)	acetaminofeno	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 24]

Tabla 24 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 65 a 68) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		65	66	67	68	65	66	67	68
(1)	cimetidina	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 25]

Tabla 24 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 69 a 72) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		69	70	71	72	69	70	71	72
(1)	zonisamida	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

Tabla 26 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos 73 a 80) (cantidad combinada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplos									
		73	74	75	76	77	78	79	80		
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado (como compuesto A-b)	52,9 (50)	52,9 (50)	105,8 (100)	52,9 (50)	211,6 (200)	105,8 (100)	211,6 (200)		
	(2a)	manitol	347,1	-	294,2	347,1	568,4	284,2	568,4		
		manitol M	-	347,1	-	-	-	-	-		
	(5a)	metilcelulosa	90	90	90	90	200	100	200		
		hidroxipropilcelulosa	10	10	10	10	20	10	20		
comprimido bucodisgregable		partículas que contienen principio activo	375	375	187,5	375	250	187,5	250		
	(2b)	manitol	637,5	-	829,5	637,5	1040	-	1120		
		manitol M	-	637,5	-	-	-	840	-		
	(3b)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	200	150	200		
		celulosa cristalina KG-802	-	-	-	150	-	-	-		
	(4.3b)	carmelosa	45	45	30	45	40	30	40		
	4.2b)	almidón de maíz	45	45	45	45	-	45	60		
		ácido silícico ligero anhidro	7,5	7,5	7,5	7,5	10	7,5	10		
		aspartamo	-	-	-	-	-	-	-		
		estevia	-	-	-	6	-	-	-		
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	15	15	15	15	20	15	20		
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	200	150	200		
	(4.2c)	almidón de maíz	45	45	45	45	200	45	70		
		ácido silícico ligero anhidro	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,5	2		
		aspartamo	6	6	15	6	8	6	4		
		estevia	6	6	7,5	6	8	6	4		
		menta verde	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,5	-		
		estearato de magnesio	15	15	15	15	20	15	20		
		total	1500	1500	1500	1500	2000	1500	2000		

[Tabla 27]

Tabla 27 Comprímido bucodisgregable (Ejemplos 73 a 80) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplos									
		73	74	75	76	77	78	79	80		
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645		
		(como compuesto A-b)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)		
	(2a)	manitol	17,355	-	7,355	19,605	7,105	7,105	7,105		
		manitol M	-	17,355	-	-	-	-	-		
	(5a)	metilcelulosa	4,5	4,5	2,25	2,5	2,5	2,5	2,5		
comprímido bucodisgregable		hidroxipropilcelulosa	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25		
		partículas que contienen principio activo	25	25	12,5	25	12,5	12,5	12,5		
	(2b)	manitol	42,5	-	55,3	42,5	52	-	56		
		manitol M	-	42,5	-	-	-	56	-		
	(3b)	celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10		
ingrediente en polvo		celulosa cristalina KG-802	-	-	-	-	-	-	-		
	(4.3b)	carmelosa	3	3	2	3	2	2	2		
	4.2b)	almidón de maíz	3	3	3	3	-	3	3		
		ácido silícico ligero anhidro	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
		aspartamo	-	-	-	-	-	-	-		
		estevia	-	-	-	-	-	-	-		
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	1	1	1	1	1	1	1		
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10		
	(4.2c)	almidón de maíz	3	3	3	3	10	3	3		
		ácido silícico ligero anhidro	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
		aspartamo	0,4	0,4	1	0,4	0,4	0,4	0,2		
		estevia	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,2		
		menta verde	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
		estearato de magnesio	1	1100	1	1	1	1	1		
		total	100	100	100	100	100	100	100		

[Tabla 28]

Tabla 28 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos 81 a 88) (cantidad mezclada) (unidad: g)

		ingrediente	Ejemplos							
			81	82	83	84	85	86	87	88
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	211,6	211,6	253,92	253,92	211,6	211,6	211,6	105,8
		(como compuesto A-b)	(200)	(200)	(240)	(240)	(200)	(200)	(200)	(200)
	(2a)	manitol	568,4	568,4	682,08	682,08	568,4	568,4	568,4	498,2
	(5a)	metilcelulosa	200	200	240	240	200	200	200	140
		hidroxipropilcelulosa	20	20	24	24	20	20	20	16
comprimido bucodisgregable	gránulos	partículas que contienen principio activo	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	285
		manitol	730,5	798	798	768	730,5	715,5	723	625,5
		celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	150	150	150	150
		carmelosa	30	-	-	-	30	30	30	30
		almidón de maíz	-	45	45	45	-	-	-	-
	(4.1b)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	45	-	-	-	45	45	45	45
		hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	45	-	75	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	45	-	-	-	-	-
		ácido silícico ligero anhidro	15	7,5	7,5	7,5	15	15	15	15
		hidroxipropilcelulosa	12	12	12	12	12	12	12	12
ingrediente en polvo	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	150	150	150	150
	(4.2c)	almidón de maíz	150	45	45	45	150	150	150	150
	(4.3c)	carmelosa	-	30	30	30	-	-	-	-
	(4.1c)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	-	-	-	-	15	15	15
		ácido silícico ligero anhidro	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		aspartamo	6	6	6	6	6	6	3	3
		estevia	6	6	6	6	6	6	1,5	1,5
		menta verde	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	-	-
		mentol	-	-	-	-	-	-	1,5	1,5
		estearato de magnesio	15	15	15	15	15	15	15	15
		total	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500

[Tabla 29] Tabla 29 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 81 a 88) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

		ingrediente	Ejemplos							
			81	82	83	84	85	86	87	88
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645
		(como compuesto A-b)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)
	(2a)	manitol	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	12,455
	(5a)	metilcelulosa	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5
		hidroxipropilcelulosa	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,4
	(2b)	manitol	48,7	53,2	53,2	51,2	48,7	47,7	48,2	41,7
	(3b)	celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10
	(4.3b)	carmelosa	2	-	-	-	2	2	2	2
	4.2b)	almidón de maíz	-	3	3	3	-	-	-	-
	(4.1b)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	3	-	-	-	3	3	3	3
		hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	3	-	5	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	3	-	-	-	-	-
		ácido silícico ligero anhidro	1	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10
	(4.2c)	almidón de maíz	10	3	3	3	10	10	10	10
	(4.3c)	carmelosa	-	2	2	2	-	-	-	-
	(4.1c)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	-	-	-	-	1	1	1
ingrediente en polvo		ácido silícico ligero anhidro	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
		aspartamo	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
		estevia	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,1	0,1
		menta verde	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-
		mentol	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1
		estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1	1
		total	100	100	100	100	100	100	100	100

[Tabla 30]

Tabla 30 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 89 a 92) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		89	90	91	92	89	90	91	92
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529				2,645			
	(como compuesto A-b)	(0,5)				(2,5)			
(2)	manitol	10,871				54,355			
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4				20			
	carmelosa	0,8				4			
(4)	hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida	1,6	-	-	-	8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida	-	1,6	-	-	-	8	-	-
	hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	-	1,6	-	-	-	8	-
	hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	-	1,6	-	-	-	8
	almidón de maíz	2				10			
	estearato de magnesio	0,2				1			
	total	20				100			

[Tabla 30]

Tabla 30 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 89 a 92) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		89	90	91	92	89	90	91	92
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529				2,645			
	(como compuesto A-b)	(0,5)				(2,5)			
(2)	manitol	10,871				54,355			
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4				20			
	carmelosa	0,8				4			
(4)	hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida	1,6	-	-	-	8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida	-	1,6	-	-	-	8	-	-
	hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	-	1,6	-	-	-	8	-
	hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	-	1,6	-	-	-	8
	almidón de maíz	2				10			
	estearato de magnesio	0,2				1			
	total	20				100			

[Tabla 31]

Tabla 31 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 93 a 96) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)					proporción de mezcla (% en peso)				
		Ejemplo					Ejemplo				
		93	94	95	96		93	94	95	96	
(1)	compuesto A-b-dihidratado			0,529				2,645			
	(como compuesto A-b)			(0,5)				(2,5)			
(2)	manitol 100SD	12,071	-	-	-		60,355	-	-	-	
	manitol 200SD	-	12,071	-	-		-	60,355	-	-	
	manitol Marine Crystal	-	-	12,071	-		-	-	60,355	-	
	manitol 108	-	-	-	12,071		-	-	-	60,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000		4					20			
	carmelosa		0,4					2			
(4)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida		0,8					4			
	almidón de maíz		2					10			
	estearato de magnesio		0,2					1			
	total		20					100			

[Tabla 32]

Tabla 32 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 97 a 99) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)			proporción de mezcla (% en peso)		
		97	Ejemplo 98	99	97	Ejemplo 98	99
(1)	compuesto A-b-dihidratado (como compuesto A-b)		0,529			2,645	
(2)	manitol 100	12,071	-	-	60,355	-	-
	manitol 200	-	12,071	-	-	60,355	-
	manitol M300	-	-	12,071	-	-	60,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000		4			20	
	carmelosa		0,4			2	
(4)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida		0,8			4	
	almidón de maíz		2			10	
	estearato de magnesio		0,2			1	
	total		20			100	

Proporción de mezcla de cada ingrediente específico (4)

[Tabla 33]

Tabla 33 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 24 a 29) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		24	25	26	27	28	29	
	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	14,371	9,471	14,371	9,471	13,571	8,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,1	5,0	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,1	5,0	-	-	1,6	1,6	
	almidón de maíz	-	-	0,1	5,0	-	-	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 34]

Tabla 34 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 24 a 29) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo					
		24	25	26	27	28	29
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	71,855	47,355	71,855	47,355	67,855	43,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	4	4	4	0,5	25
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,5	25	-	-	8	8
	almidón de maíz	-	-	0,5	25	-	-
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 35]

Tabla 35 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 30 a 35) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		30	31	32	33	34	35	
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	13,571	8,671	13,171	8,271	13,171	8,271	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	-	-	0,1	50	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	-	-	0,1	50	
	almidón de maíz	0,1	5,0	2	2	2	2	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 36]

Tabla 36 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 30 a 35) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo comparativo					
	30	31	32	33	34	35
compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(2,5)					
(2)	manitol	67,855	43,355	71,855	41,355	65,855
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20				
(4)	carmelosa	-	-	0,5	25	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	-	-	0,5
	almidón de maíz	0,5	25	10	10	10
	estearato de magnesio	1				
	total	100				

5 De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en las tablas 33 y 35, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en las tablas 34 y 36. Los comprimidos bucodisgregables de los ejemplos comparativos 24 a 35 se diferencian de los de la presente invención en que la proporción de mezcla de un tipo de ingredientes específicos de (4) no satisface el intervalo de la presente invención. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 53 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplos comparativos 36 a 65

Cuando se añade disgregante diferente del ingrediente específico de (4) en la presente invención

[Tabla 37]

Tabla 37 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 36 a 41) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		36	37	38	39	40	41	
	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671	11,671
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-	-
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2	2
	crospovidona	1,6	0,8	2	0,8	2	2	1,6
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 38]

Tabla 38 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 36 a 41) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		36	37	38	39	40	41	
	compuesto A-b-dihidratado	2,645						
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20						
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-	
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10	
	crospovidona	8	4	10	4	10	8	
	estearato de magnesio	1						
	total	100						

[Tabla 39]

Tabla 39 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 36 a 41) (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		42	43	44	45	46	47
	compuesto A-b-dihidratado	0,529					
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)					
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2
	carmelosa sódica	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 40]

Tabla 40 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 42 a 47) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		42	43	44	45	46	47
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	carmelosa sódica	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 41]

Tabla 41 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 48 a 53) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		48	49	50	51	52	53	
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-	
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2	
	carmelosa cálcica	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 42]

Tabla 42 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 48 a 53) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo comparativo					
	48	49	50	51	52	53
compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(2,5)					
(2)	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	20					
(4)	carmelosa	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	10	-	10
	carmelosa cálcica	4	10	4	10	8
estearato de magnesio	1					
total	100					

[Tabla 43]

Tabla 43 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 54 a 59) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		54	55	56	57	58	59	
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-	
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2	
	carboximetilalmidón sódico	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 44]

Tabla 44 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 54 a 59) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo					
		54	55	56	57	58	59
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	carboximetilalmidón sódico	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 45]

Tabla 45 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 60 a 65) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		60	61	62	63	64	65
	compuesto A-b-dihidratado	0,529					
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)					
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2
	croscarmelosa sódica	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 46]

Tabla 46 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 60 a 65) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		60	61	62	63	64	65
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	croscarmelosa sódica	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

5 De la misma manera que en los ejemplos 1 a 8 y según las formulaciones mostradas en las tablas 37, 39, 41, 43 y 45, se prepararon comprimidos bucodisgregables con proporciones de mezcla mostradas en las tablas 38, 40, 42, 44 y 46. Los comprimidos bucodisgregables de los ejemplos comparativos 36 a 65 se diferencian de los de la presente invención en que solamente un tipo de ingredientes específicos de (4) se utilizó y se mezcló además un disgregador diferente de (4) los ingredientes específicos, tal como crospovidona, carmelosa sódica y similares. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 53 y tabla 54 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplo experimental 1

10 En los comprimidos preparados en cada ejemplo y ejemplo comparativo se midieron el tiempo de disgregación y la dureza de antes y después de la de la humidificación, y se obtuvieron los resultados de las tablas 47 a 54.

[Tabla 47]

Tabla 47 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. 1	6,0	26	25	3,6	1,9
Ej. 2	6,0	28	24	3,1	1,8
Ej. 3	5,0	26	21	3,0	1,6
Ej. 4	6,0	21	22	3,5	1,8
Ej. 5	8,0	24	26	4,2	2,5
Ej. 6	10	25	26	3,7	2,0
Ej. 7	10	25	24	3,7	2,0
Ej. 8	10	26	26	3,7	2,1
Ej. 9	6,0	25	24	3,6	1,9
Ej. 10	5,0	23	23	3,2	1,6
Ej. 11	6,0	25	24	3,5	1,9
Ej. 12	6,0	25	25	3,9	1,9
Ej. 13	7,0	25	28	3,8	2,2
Ej. 14	7,0	26	28	3,6	1,9
Ej. 15	7,0	25	26	3,6	1,8
Ej. 16	6,0	28	27	3,5	1,8
Ej. 17	5,0	26	23	2,8	1,6
Ej. 18	5,0	24	23	3,3	1,6
Ej. 19	6,0	26	23	3,7	1,8
Ej. 20	7,0	24	25	3,8	2,2
Ej. 21	7,0	22	24	3,5	1,8
Ej. 22	6,0	27	28	3,5	2,1
Ej. 23	6,0	25	25	3,8	1,8

Tabla 48 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	Dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. 24	5,0	23	23	3,0	1,6
Ej. 25	6,0	23	25	3,1	1,8
Ej. 26	6,0	25	23	3,5	1,8
Ej. 27	7,0	25	26	3,8	1,9
Ej. 28	6,0	25	22	3,6	1,9
Ej. 29	6,0	22	24	3,6	1,8
Ej. 30	7,0	26	23	3,9	2,1
Ej. 31	7,0	23	24	3,9	2,4
Ej. 32	6,0	25	24	3,6	1,8
Ej. 33	7,0	25	26	3,9	2,0
Ej. 34	7,0	23	26	4,0	2,1
Ej. 35	7,0	23	25	4,2	2,0
Ej. 36	8,0	26	25	4,0	2,2
Ej. 37	6,0	26	26	4,0	2,0
Ej. 38	5,0	25	26	3,5	1,8
Ej. 39	5,0	24	27	3,1	1,6
Ej. 40	10	26	24	3,5	1,8
Ej. 41	4,0	24	28	4,2	1,9
Ej. 42	9,0	26	21	3,3	1,6
Ej. 43	5,0	26	28	5,2	2,8
Ej. 44	7,0	26	24	3,7	2,1
Ej. 45	7,0	25	23	3,4	1,8
Ej. 46	7,0	26	25	3,4	1,9
Ej. 47	8,0	26	23	4,9	2,6
Ej. 48	7,0	23	24	5,1	2,8
Ej. 49	7,0	23	23	3,1	1,7
Ej. 50	8,0	23	23	4,2	2,3
Ej. 51	8,0	25	27	3,6	1,6
Ej. 52	8,0	24	26	3,6	1,6
Ej. 53	8,0	24	25	3,4	1,6
Ej. 54	7,0	25	27	3,6	1,6
Ej. 55	7,0	26	26	4,5	1,9
Ej. 56	6,0	25	26	4,1	1,7

[Tabla 49]

5 Tabla 49 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. 57	5,0	26	26	4,0	2,9
Ej. 58	5,0	25	27	5,9	4,4
Ej. 59	4,0	24	24	3,5	2,8
Ej. 60	3,0	24	25	2,2	1,5
Ej. 61	5,0	25	21	2,7	1,6
Ej. 62	10	19	18	4,1	3,0
Ej. 63	10	23	23	2,7	2,1
Ej. 64	9,0	24	24	2,5	1,9
Ej. 65	8,0	25	23	4,6	2,6
Ej. 66	10	18	17	5,0	3,2
Ej. 67	10	20	20	4,4	2,8
Ej. 68	10	27	27	4,2	2,5
Ej. 69	8	25	24	4,7	3,2
Ej. 70	10	23	20	4,9	3,7
Ej. 71	10	24	24	3,9	3,0
Ej. 72	10	26	25	3,7	2,8

[Tabla 50]

Tabla 50 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. 73	5,5	21	21	2,2	1,6
Ej. 74	4,7	17	16	2,5	1,9
Ej. 75	6,0	22	22	2,5	1,6
Ej. 76	5,5	22	22	2,6	1,6
Ej. 77	5,0	27	26	2,7	1,6
Ej. 78	5,7	24	25	2,8	2,0
Ej. 79	5,1	21	19	2,9	1,9
Ej. 80	5,5	21	19	2,9	1,8
Ej. 81	5,5	22	23	2,9	2,0
Ej. 82	6,4	21	19	2,6	1,6
Ej. 83	5,7	21	20	2,8	1,9
Ej. 84	5,6	22	24	2,9	1,8
Ej. 85	5,8	20	18	2,5	1,6
Ej. 86	5,9	20	22	2,7	1,7
Ej. 87	5,7	20	19	2,7	1,7
Ej. 88	5,5	17	18	2,8	1,7

[Tabla 51]

Tabla 51 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. 89	6,0	24	25	4,1	1,6
Ej. 90	6,0	26	25	4,1	1,8
Ej. 91	6,0	23	20	3,7	1,5
Ej. 92	6,0	27	24	4,1	1,8
Ej. 93	3,0	29	29	3,6	1,8
Ej. 94	4,0	27	30	3,1	1,7
Ej. 95	7,0	28	24	4,6	2,2
Ej. 96	5,0	29	26	3,0	1,6
Ej. 97	3,0	29	26	4,0	2,1
Ej. 98	3,0	29	29	4,2	2,1
Ej. 99	3,0	28	27	3,5	1,6

[Tabla 52]

Tabla 52 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	Dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. comp. 1	8,0	29	-	1,2	-
Ej. comp. 2	7,0	25	32	2,9	1,2
Ej. comp. 3	6,0	28	35	4,6	2,3
Ej. comp. 4	3,0	25	37	3,8	2,3
Ej. comp. 5	2,0	24	40	4,0	2,5
Ej. comp. 6	7,0	24	28	2,0	0,9
Ej. comp. 7	9,0	22	24	2,0	0,8
Ej. comp. 8	6,0	27	-	1,6	-
Ej. comp. 9	9,0	27	30	2,1	1,1
Ej. comp. 10	8,0	23	-	1,6	-
Ej. comp. 11	5,0	24	24	2,8	1,3
Ej. comp. 12	4,0	25	23	2,3	0,8
Ej. comp. 13	5,0	23	23	2,9	2,2
Ej. comp. 14	10	26	28	3,6	0,9
Ej. comp. 15	3,0	27	33	4,2	2,1
Ej. comp. 16	10	24	21	2,6	1,2
Ej. comp. 17	3,0	26	32	4,2	2,3
Ej. comp. 18	8,0	21	-	1,3	-
Ej. comp. 19	8,0	27	19	2,1	0,8
Ej. comp. 20	9,0	27	18	2,1	0,8
Ej. comp. 21	8,0	23	-	1,9	-
Ej. comp. 22	7,0	24	21	2,5	1,1
Ej. comp. 23	8,0	26	21	2,4	0,9

-: no medido

[Tabla 53]

Tabla 53 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	Dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. comp. 24	7,0	25	28	3,5	1,4
Ej. comp. 25	3,0	25	27	2,5	1,0
Ej. comp. 26	5,0	25	23	2,9	1,1
Ej. comp. 27	6,0	25	20	3,3	1,4
Ej. comp. 28	5,0	26	23	3,2	1,3
Ej. comp. 29	4,0	26	22	2,3	0,9
Ej. comp. 30	6,0	24	24	2,8	1,3
Ej. comp. 31	5,0	25	20	2,9	1,4
Ej. comp. 32	6,0	24	20	2,3	1,1
Ej. comp. 33	5,0	26	19	2,3	1,1
Ej. comp. 34	5,0	24	21	2,9	1,4
Ej. comp. 35	3,0	26	25	2,0	1,0
Ej. comp. 36	9,0	24	19	2,7	0,9**
Ej. comp. 37	9,0	25	19	3,1	1,2**
Ej. comp. 38	9,0	24	19	2,7	0,8**
Ej. comp. 39	9,0	23	19	3,0	1,2**
Ej. comp. 40	9,0	25	19	2,7	0,9**
Ej. comp. 41	10	24	18	3,0	1,0**
Ej. comp. 42	2,0	>60	-	-	-
Ej. comp. 43	2,0	>60	-	-	-
Ej. comp. 44	2,0	>60	-	-	-
Ej. comp. 45	2,0	>60	-	-	-
Ej. comp. 46	2,0	>60	-	-	-

-: no medido

** : Se observó el fenómeno de convexas y cóncavos en la superficie del comprimido

[Tabla 54]

Tabla 54 Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	Dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. comp. 47	2,0	>60	-	-	-
Ej. comp. 48	4,0	25	-	1,6	-
Ej. comp. 49	4,0	24	24	2,1	0,9
Ej. comp. 50	4,0	24	-	1,3	-
Ej. comp. 51	4,0	25	20	2,1	0,9
Ej. comp. 52	3,0	26	-	1,6	-
Ej. comp. 53	4,0	23	-	1,8	-
Ej. comp. 54	3,0	23	-	1,2	-
Ej. comp. 55	3,0	22	-	1,3	-
Ej. comp. 56	3,0	25	-	1,1	-
Ej. comp. 57	4,0	23	-	1,8	-
Ej. comp. 58	3,0	26	-	1,5	-
Ej. comp. 59	3,0	23	-	1,3	-
Ej. comp. 60	4,0	24	-	1,8	-
Ej. comp. 61	4,0	23	23	2,2	0,9
Ej. comp. 62	3,0	25	-	1,2	-
Ej. comp. 63	5,0	25	23	2,7	1,1
Ej. comp. 64	2,0	>60	-	-	-
Ej. comp. 65	2,0	23	-	0,8	-

-: no medido

5 *1: Se midió la presión (MPa) aplicada en todo el troquel durante la compresión utilizando un manómetro provisto en una prensa hidráulica fabricada por RIKEN (para la Tabla 50 sólo, Kikusui Seisakusho Ltd., se utilizó VIRGO, la unidad de presión fue kN).

*2: Utilizando tres varones sanos en la prueba, se calculó un tiempo medio (s) colocando un comprimido en la cavidad bucal para su disgregación.

10 *3: Utilizando tres varones sanos en la prueba, se calculó un tiempo promedio (s) colocando un comprimido conservado a 25°C y 75% de HR durante 3 días en la cavidad bucal para su disgregación.

*4: Se midió el grosor del comprimido con un calibrador de espesor de dial (Fabricado por Niigataseiki, DS-3010S), se midió la dureza (kgf) utilizando un medidor de dureza de comprimidos (Fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., TH-203CP), y se calculó la dureza absoluta a partir de la fórmula siguiente.

dureza absoluta = dureza medida (kgf) x 9,8/área de la sección transversal (mm²)

15 *5: Después de la conservación a 25°C, 75% de HR durante 3 días, se midió el espesor del comprimido con un calibrador de espesor con dial (fabricado por Niigataseiki, DS-1030S), se midió la dureza (kgf) utilizando un medidor de dureza de comprimidos (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., TH-203CP) y se calculó la dureza absoluta a partir de la fórmula del *4.

5 Todos los comprimidos bucodisgregables preparados en cada ejemplo se disgregaron en 30 s en las condiciones de antes y después de la humidificación, y se mostraron superiores en la propiedad de disgregación. Además, tenían dureza absoluta no inferior a 2,0 N/mm² y dureza después de la humidificación no inferior a 1,5 N/mm². Por otra parte, los comprimidos bucodisgregables preparados en el ejemplo comparativo no satisfacían todas las propiedades de disgregación, dureza absoluta y dureza después de la humidificación.

Ejemplo experimental 2

En los comprimidos preparados en cada ejemplo y ejemplo comparativo se evaluó la facilidad de ingestión (evaluación sensitiva) para obtener los resultados de las tablas 55 a 62.

[Tabla 55]

Tabla 55 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. 1	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 2	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 3	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 4	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 5	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 6	⊙	⊙	○	⊙
Ej. 7	⊙	⊙	Δ	⊙
Ej. 8	⊙	⊙	Δ	⊙
Ej. 9	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 10	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 11	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 12	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 13	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 14	○	⊙	⊙	⊙
Ej. 15	○	⊙	⊙	⊙
Ej. 16	Δ	⊙	⊙	⊙
Ej. 17	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 18	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 19	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 20	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 21	○	⊙	○	○
Ej. 22	Δ	⊙	Δ	○
Ej. 23	Δ	⊙	×	○

[Tabla 56]

Tabla 56 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. 24	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 25	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 26	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 27	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 28	○	⊙	⊙	⊙
Ej. 29	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 30	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 31	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 32	⊙	⊙	○	⊙
Ej. 33	○	⊙	○	⊙
Ej. 34	○	⊙	○	⊙
Ej. 35	○	⊙	Δ	⊙
Ej. 36	○	⊙	Δ	⊙
Ej. 37	Δ	⊙	Δ	⊙
Ej. 38	Δ	⊙	Δ	⊙
Ej. 39	Δ	⊙	×	⊙
Ej. 40	○	⊙	○	⊙
Ej. 41	○	○	○	⊙
Ej. 42	○	⊙	○	⊙
Ej. 43	○	○	○	⊙
Ej. 44	○	⊙	○	⊙
Ej. 45	○	⊙	○	⊙
Ej. 46	○	⊙	○	⊙
Ej. 47	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 48	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 49	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 50	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 51	○	⊙	○	⊙
Ej. 52	○	⊙	○	⊙
Ej. 53	○	⊙	○	⊙

Ej. 54	☐	☒	☐	☒
Ej. 55	☐	☒	☐	☒
Ej. 56	☐	☒	☐	☒

[Tabla 57]

Tabla 57 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. 57	☐	☒	☐	☒
Ej. 58	☒	☒	☐	☒
Ej. 59	☒	☒	☐	☒
Ej. 60	☒	☒	☐	☒
Ej. 61	☐	☒	☐	☒
Ej. 62	☒	☒	☐	☒
Ej. 63	☒	☒	☐	☒
Ej. 64	☒	☒	☐	☒
Ej. 65	☐	☒	☐	☒
Ej. 66	☒	☒	☐	☒
Ej. 67	☒	☒	☐	☒
Ej. 68	☒	☒	☐	☒
Ej. 69	☐	☒	☐	☒
Ej. 70	☒	☒	☐	☒
Ej. 71	☒	☒	☐	☒
Ej. 72	☒	☒	☐	☒

[Tabla 58]

Tabla 58 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. 73	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 74	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 75	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 76	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 77	⊙	○	⊙	○
Ej. 78	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 79	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 80	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 81	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 82	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 83	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 84	⊙	⊙	⊙	○
Ej. 85	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 86	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 87	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 88	⊙	⊙	⊙	⊙

[Tabla 59]

Tabla 59 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. 89	○	⊙	○	⊙
Ej. 90	○	⊙	○	⊙
Ej. 91	○	⊙	○	⊙
Ej. 92	○	⊙	○	⊙
Ej. 93	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 94	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 95	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 96	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 97	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 98	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. 99	⊙	⊙	⊙	⊙

[Tabla 60]

Tabla 60 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. comp. 1	⊙	⊙	⊙	○
Ej. comp. 2	⊙	⊙	⊙	○
Ej. comp. 3	⊙	Δ	⊙	Δ
Ej. comp. 4	⊙	x	⊙	x
Ej. comp. 5	⊙	x x	⊙	x x
Ej. comp. 6	⊙	⊙	○	○
Ej. comp. 7	⊙	⊙	Δ	○
Ej. comp. 8	○	⊙	⊙	○
Ej. comp. 9	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 10	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 11	⊙	⊙	⊙	○
Ej. comp. 12	⊙	⊙	⊙	○
Ej. comp. 13	⊙	⊙	⊙	○
Ej. comp. 14	○	⊙	○	⊙
Ej. comp. 15	○	Δ	○	○
Ej. comp. 16	○	⊙	○	⊙
Ej. comp. 17	○	Δ	○	○
Ej. comp. 18	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 19	○	⊙	○	⊙
Ej. comp. 20	○	⊙	Δ	⊙
Ej. comp. 21	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 22	○	⊙	○	⊙
Ej. comp. 23	○	⊙	Δ	⊙

[Tabla 61]

Tabla 61 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. comp. 24	⊙	⊙	○	○
Ej. comp. 25	xx	⊙	○	○
Ej. comp. 26	⊙	⊙	○	○
Ej. comp. 27	○	⊙	○	⊙
Ej. comp. 28	○	⊙	⊙	○
Ej. comp. 29	○	⊙	xx	○
Ej. comp. 30	○	⊙	Δ	○
Ej. comp. 31	○	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 32	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 33	⊙	⊙	xx	⊙
Ej. comp. 34	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 35	xx	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 36	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 37	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 38	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 39	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 40	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 41	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 42	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 43	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 44	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 45	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 46	⊙	⊙	⊙	⊙

[Tabla 62]

Tabla 62 Evaluación de bienestar durante la utilización

	Sensación de polvo ^{*1}	Sensación de saciedad ^{*1}	Sabor ácido ^{*1}	Propiedad de disgregación inicial ^{*2}
Ej. comp. 47	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 48	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 49	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 50	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 51	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 52	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 53	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 54	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 55	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 56	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 57	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 58	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 59	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 60	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 61	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 62	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 63	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 64	⊙	⊙	⊙	⊙
Ej. comp. 65	⊙	⊙	⊙	⊙

5 *1: sensación de polvo: estado de fácil absorción del contenido de agua en la boca por el comprimido, tiempo prolongado requerido para conseguir un estado de suspensión y cantidad comparativamente grande de polvo restante.

sensación de saciedad: estado de esponjamiento del comprimido debido a la absorción de contenido de agua en la boca por el comprimido que es irrelevante para la disgregación del comprimido.

sabor ácido: estado de sabor agrio en la boca.

10 Tres varones sanos en la prueba mantuvieron un comprimido en la cavidad bucal, y se evaluó la facilidad de ingestión con respecto a los 3 apartados mencionados anteriormente basándose en los criterios siguientes.

La evaluación media de las tres personas se muestra en las tablas 55 a 62.

- ⊙ no sentido en absoluto
- apenas sentido

Δ sentido ligeramente

× sentido

× × se requiere agua

5 *2: Propiedad de disgregación inicial: se midió el tiempo (s) para colocar un comprimido en la cavidad bucal de tres varones sanos en la prueba al comienzo de su disgregación, y se calculó un promedio de los tres como se muestra en las tablas 55 a 62.

⊙ Después de la colocación, la disgregación comienza en 3 s.

○ Después de la colocación, la disgregación comienza en 3 s a 7 s.

Δ Después de la colocación, la disgregación comienza de 8 s a 12 s.

10 × Después de la colocación, la disgregación comienza en no menos de 13 s.

Todos los comprimidos bucodisgregables preparados en los respectivos ejemplos aprobaron la evaluación con respecto a la propiedad de disgregación inicial. Aunque algunos de ellos se prepararon con sensación ligera de polvo y sabor ácido, se proporcionó gran facilidad de ingestión en la mayoría de los casos.

Ejemplos comparativos 66 a 68

15 Formulación dada a conocer en el documento de patente 5 que es diferente de la de la presente invención

[Tabla 63]

Tabla 63 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 66 a 68) Formulación de gránulos B (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)	proporción de mezcla (% en peso)
	Ejemplo comparativo común a 66 - 68	Ejemplo comparativo común a 66 - 68
compuesto A-b-dihidratado	224	20,3
(como compuesto A-b)	(211,7)	(19,2)
lactosa finamente granulada	657,8	59,6
almidón de maíz	33	3,0
hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida	165	14,9
hidroxipropilcelulosa	22	2,0
óxido férrico amarillo	2,2	0,2
total	1104	100

[Tabla 64]

Tabla 64 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 66 a 68) Formulación de gránulos C (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)		proporción de mezcla (% en peso)	
	Ejemplo comparativo		Ejemplo comparativo	
	común a 66 - 68		común a 66 - 68	
manitol S	574,3		56,8	
Manitol 1.059	300,9		29,7	
hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida	95,9		9,5	
manitol	30,7		3,0	
ácido cítrico anhidro	9,6		0,9	
óxido férrico amarillo	0,77		0,1	
total	1012,17		100	

[Tabla 3]

Tabla 3 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 1 a 8) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo							
		1	2	3	4	5	6	7	8
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529							
	(como compuesto A-b)	(0,5)							
(2)	manitol	14,571	14,071	14,371	13,871	12,871	12,271	11,271	9,271
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4							
(4)	carmelosa	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	1	2	2
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-							
	almidón de maíz	0,5	1	0,5	1	2	2	2	4
	estearato de magnesio	0,2							
	total	20							

[Tabla 4]

Tabla 4 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 1 a 8) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
(1) Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
(1) (como compuesto A-b)	(2,5)							
(2) manitol	72,855	70,355	71,855	69,355	64,355	61,355	56,355	46,355
(3) celulosa cristalina KG-1000	20							
(4) carmelosa hidroxipropilcelulosa poco sustituida almidón de maíz	1	1	2	2	2	5	10	10
	-							
	2,5	5	2,5	5	10	10	10	20
estearato de magnesio	1							
total	100							

[Tabla 5]

Tabla 5 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 9 a 16) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo									
		9	10	11	12	13	14	15	16		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529									
	(como compuesto A-b)	(0,5)									
(2)	manitol	14,571	14,071	13,871	12,871	12,471	11,671	10,671	9,071		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4									
(4)	carmelosa	-									
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,2	0,2	0,4	0,4	0,8	1,6	1,6	3,2		
	almidón de maíz	0,5	1	1	2	2	2	3	3		
	estearato de magnesio	0,2									
	total	20									

[Tabla 6]

Tabla 6 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 9 a 16) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo									
		9	10	11	12	13	14	15	16		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645									
	(como compuesto A-b)	(2,5)									
(2)	manitol	72,855	70,355	69,355	64,355	62,355	58,355	53,355	45,355		
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20									
	carmelosa	-									
(4)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1	1	2	2	4	8	8	16		
	almidón de maíz	2,5	5	5	10	10	10	15	15		
	estearato de magnesio	1									
	total	100									

[Tabla 7]

Tabla 7 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 17 a 23) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo							
		17	18	19	20	21	22	23	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529							
	(como compuesto A-b)	(0,5)							
(2)	manitol	14,571	14,271	14,471	14,071	12,871	10,471	8,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4							
(4)	carmelosa	0,2	0,2	0,4	0,4	0,8	1,6	3,2	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,4	0,8	0,4	0,8	1,6	3,2	3,2	
	almidón de maíz	-							
	estearato de magnesio	0,2							
	total	20							

[Tabla 8]

Tabla 8 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 17 a 23) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo							
		17	18	19	20	21	22	23	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
	(como compuesto A-b)	(2,5)							
(2)	manitol	73,355	71,355	72,355	70,355	64,355	52,355	44,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20							
(4)	carmelosa	1	1	2	2	4	8	16	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	2	4	2	4	8	16	16	
	almidón de maíz	-							
	estearato de magnesio	1							
	total	100							

[Tabla 9]

Tabla 9 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 11 a 13 y Ejemplos 24 a 27) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo comparativo				Ejemplo			
		11	12	13	24	25	26	27	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529							
	(como compuesto A-b)	(0,5)							
(2)	manitol	14,871	14,871	14,871	14,671	13,671	13,971	13,471	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4							
(4)	carmelosa	0,2	-	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	
	almidón de maíz	0,2	0,2	-	0,2	1	0,5	1	
	estearato de magnesio	0,2							
	total	20							

[Tabla 10]

Tabla 10 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 11 a 13 y Ejemplos 24 a 27) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo				Ejemplo			
		11	12	13		24	25	26	27
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645							
	(como compuesto A-b)	(2,5)							
(2)	manitol	74,355	74,355	74,355		73,355	68,355	69,855	67,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20							
(4)	carmelosa	1	-	1		1	1	2	2
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1	1		1	2	2	2
	almidón de maíz	1	1	-		1	5	2,5	5
	estearato de magnesio	1							
	total	100							

[Tabla 11]

Tabla 11 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo					
		28	29	30	31	32	33
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529					
	(como compuesto A-b)	(0,5)					
(2)	manitol	12,271	13,071	12,471	12,071	9,671	10,871
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,8	0,8	0,4	0,8	0,8	1,6
	almidón de maíz	2	1	2	2	4	2
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 12]

Tabla 12 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo						
	28	29	30	31	32	33	
(1) Compuesto A-b-dihidratado	2,645						
(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2) manitol	61,355	65,355	62,355	60,355	48,355	54,355	
(3) celulosa cristalina KG-1000	20						
(4) carmelosa	1	2	2	2	4	4	
	4	4	2	4	4	8	
	10	5	10	10	20	10	
estearato de magnesio	1						
total	100						

[Tabla 13]

Tabla 13 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 34 a 39) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo						
		34	35	36	37	38	39	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	8,871	10,071	8,071	8,471	6,471	4,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,2	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	3,2	3,2	3,2	
	almidón de maíz	4	2	4	2	4	4	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 14]

Tabla 14 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 28 a 33) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo						
		34	35	36	37	38	39	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645						
	(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2)	manitol	44,355	50,355	40,355	42,355	32,355	24,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20						
(4)	carmelosa	4	8	8	8	8	16	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	16	16	16	
	almidón de maíz	20	10	20	10	20	20	
	estearato de magnesio	1						
	total	100						

[Tabla 15]

Tabla 15 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 14 a 17 y Ejemplos 40 a 43) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					Ejemplo			
		14	15	16	17	40	41	42	43	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529								
	(como compuesto A-b)	(0,5)								
(2)	manitol	13,871	6,871	11,871	4,871	12,871	8,871	10,871	6,871	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	1	8	1	8	2	6	2	6	
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	
	almidón de maíz	2	2	4	4	2	2	4	4	
	estearato de magnesio	0,2								
	total	20								

[Tabla 16]

Tabla 16 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 14 a 17 y Ejemplos 40 a 43) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					Ejemplo				
		14	15	16	17		40	41	42	43	
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	2,645									
	(como compuesto A-b)	(2,5)									
(2)	manitol	69,355	34,355	59,355	24,355		64,355	44,355	54,355	34,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	5	40	5	40		10	30	10	30	
(4)	carmelosa	4	4	4	4		4	4	4	4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	8		8	8	8	8	
	almidón de maíz	10	10	20	20		10	10	20	20	
	estearato de magnesio	1									
	total	100									

[Tabla 17]

Tabla 17 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 44 a 46 y Ejemplos comparativos 8 a 23) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo			Ejemplo comparativo							
		44	45	46	18	19	20	21	22	23		
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,529										
	(como compuesto A-b)	(0,5)										
(2)	manitol	10,871	10,871	8,871	12,871	10,871	10,071	12,071	10,871	10,071	10,071	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	
	celulosa cristalina PH-101	-	-	1	4	4	4	-	-	-	-	
	celulosa cristalina KG-802	1	2	-	-	-	-	4	4	4	4	
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,4	0,8	1,6	0,4	0,8	0,8	1,6	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	
	almidón de maíz	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	
	estearato de magnesio	0,2										
	total	20										

[Tabla 18]

Tabla 18 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 44 a 46 y Ejemplos comparativos 14 a 17) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo			Ejemplo comparativo							
		44	45	46	18	19	20	21	22	23		
(1)	Compuesto A-b dihidratado	2,645										
	(como compuesto A-b)	(2,5)										
(2)	manitol	54,355	54,355	44,355	60,355	54,355	50,355	60,355	54,355	50,355	50,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	15	10	15	-	-	-	-	-	-	-	
	celulosa cristalina PH-101	-	-	5	20	20	20	-	-	-	-	
	celulosa cristalina KG-802	5	10	-	-	-	-	20	20	20	20	
(4)	carmelosa	4	4	4	2	4	8	2	4	8	8	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	8	4	8	8	4	8	8	8	
	almidón de maíz	10	10	20	10	10	10	10	10	10	10	
	estearato de magnesio	1										
	total	100										

[Tabla 19]

Tabla 19 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 47 a 50) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
ingrediente	Ejemplo				Ejemplo			
	47	48	49	50	47	48	49	50
(1) compuesto A-b-dihidratado	0,529				2,645			
(como compuesto A-b)	(0,5)				(2,5)			
(2) manitol 50c	12,071	-	-	-	60,355	-	-	-
manitol 25c	-	12,071	-	-	-	60,355	-	-
manitol S	-	-	12,071	-	-	-	60,355	-
manitol P	-	-	-	12,071	-	-	-	60,355
(3) celulosa cristalina KG-1000	4				20			
carmelosa	0,4				2			
(4) hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,8				4			
almidón de maíz	2				10			
estearato de magnesio	0,2				1			
total	20				100			

[Tabla 20]

Tabla 20 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 51 a 56) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo					
		51	52	53	54	55	56
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,02116	0,1058	0,2116	1,058	2,116	4,232
	(como compuesto A-b)	(0,02)	(0,1)	(0,2)	(1)	(2)	(4)
(2)	manitol	11,3784	11,2942	11,1884	10,342	9,284	7,168
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8					
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6					
	almidón de maíz	2					
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 21]

Tabla 21 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 51 a 56) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo					
		51	52	53	54	55	56
(1)	Compuesto A-b-dihidratado	0,1858	0,529	1,058	5,29	10,58	21,16
	(como compuesto A-b)	(0,1)	(0,5)	(1)	(5)	(10)	(20)
(2)	manitol	56,8942	56,471	55,942	51,71	46,42	35,84
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4					
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8					
	almidón de maíz	10					
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 22]

Tabla 22 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 57 a 60) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente		cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		57	58	59	60	57	58	59	60
(1)	cafeína	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 23]

Tabla 23 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 61 a 64) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		61	62	63	64	61	62	63	64
(1)	acetaminofeno	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 24]

Tabla 24 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 65 a 68) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		65	66	67	68	65	66	67	68
(1)	cimetidina	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

[Tabla 25]

Tabla 24 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 69 a 72) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente		cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		69	70	71	72	69	70	71	72
(1)	zonisamida	6		10		30		50	
(2)	manitol	5,4		4,2		27		21	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4		3		20		15	
(4)	carmelosa	0,8		0,8		4		4	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6		0,8		8		4	
	almidón de maíz	2		1		10		5	
	estearato de magnesio			0,2				1	
	total			20				100	

Tabla 26 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos 73 a 80) (cantidad combinada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplos									
		73	74	75	76	77	78	79	80		
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado (como compuesto A-b)	52,9 (50)	52,9 (50)	105,8 (100)	52,9 (50)	211,6 (200)	105,8 (100)	211,6 (200)		
	(2a)	manitol	347,1	-	294,2	347,1	568,4	284,2	568,4		
		manitol M	-	347,1	-	-	-	-	-		
	(5a)	metilcelulosa	90	90	90	90	200	100	200		
		hidroxipropilcelulosa	10	10	10	10	20	10	20		
comprimido bucodisgregable		partículas que contienen principio activo	375	375	187,5	375	250	187,5	250		
	(2b)	manitol	637,5	-	829,5	637,5	1040	-	1120		
		manitol M	-	637,5	-	-	-	840	-		
	(3b)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	200	150	200		
		celulosa cristalina KG-802	-	-	-	150	-	-	-		
	(4.3b)	carmelosa	45	45	30	45	40	30	40		
	4.2b)	almidón de maíz	45	45	45	45	-	45	60		
		ácido silícico ligero anhidro	7,5	7,5	7,5	7,5	10	7,5	10		
		aspartamo	-	-	-	-	-	-	-		
		estevia	-	-	-	6	-	-	-		
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	15	15	15	15	20	15	20		
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	200	150	200		
	(4.2c)	almidón de maíz	45	45	45	45	200	45	70		
		ácido silícico ligero anhidro	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,5	2		
		aspartamo	6	6	15	6	8	6	4		
		estevia	6	6	7,5	6	8	6	4		
		menta verde	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,5	-		
		estearato de magnesio	15	15	15	15	20	15	20		
		total	1500	1500	1500	1500	2000	1500	2000		

[Tabla 27]

Tabla 27 Comprímido bucodisgregable (Ejemplos 73 a 80) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

		ingrediente	Ejemplos									
			73	74	75	76	77	78	79	80		
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645		
		(como compuesto A-b)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)		
	(2a)	manitol	17,355	-	7,355	19,605	17,355	7,105	7,105	7,105		
		manitol M	-	17,355	-	-	-	-	-	-		
	(5a)	metilcelulosa	4,5	4,5	2,25	2,5	4,5	2,5	2,5	2,5		
		hidroxipropilcelulosa	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25		
comprímido bucodisgregable	gránulos	partículas que contienen principio activo	25	25	12,5	25	25	12,5	12,5	12,5		
		manitol	42,5	-	55,3	42,5	32,5	52	-	56		
		manitol M	-	42,5	-	-	-	-	56	-		
		celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10		
		celulosa cristalina KG-802	-	-	-	-	10	-	-	-		
		carmelosa	3	3	2	3	3	2	2	2		
		almidón de maíz	3	3	3	3	3	-	3	3		
		ácido silícico ligero anhidro	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
		aspartamo	-	-	-	-	0,4	-	-	-		
		estevia	-	-	-	-	0,4	-	-	-		
ingrediente en polvo		hidroxipropilcelulosa	1	1	1	1	1	1	1	1		
		celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10		
		almidón de maíz	3	3	3	3	3	10	3	3,5		
		ácido silícico ligero anhidro	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
		aspartamo	0,4	0,4	1	0,4	-	0,4	0,4	0,2		
		estevia	0,4	0,4	0,5	0,4	-	0,4	0,4	0,2		
		menta verde	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
		estearato de magnesio	1	1100	1	1	1	1	1	1		
		total	100	100	100	100	100	100	100	100		

[Tabla 28]

Tabla 28 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos 81 a 88) (cantidad mezclada) (unidad: g)

		ingrediente	Ejemplos							
			81	82	83	84	85	86	87	88
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	211,6	211,6	253,92	253,92	211,6	211,6	211,6	105,8
		(como compuesto A-b)	(200)	(200)	(240)	(240)	(200)	(200)	(200)	(200)
	(2a)	manitol	568,4	568,4	682,08	682,08	568,4	568,4	568,4	498,2
	(5a)	metilcelulosa	200	200	240	240	200	200	200	140
		hidroxipropilcelulosa	20	20	24	24	20	20	20	16
comprimido bucodisgregable	gránulos	partículas que contienen principio activo	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	187,5	285
		manitol	730,5	798	798	768	730,5	715,5	723	625,5
		celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	150	150	150	150
		carmelosa	30	-	-	-	30	30	30	30
		almidón de maíz	-	45	45	45	-	-	-	-
	(4.1b)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	45	-	-	-	45	45	45	45
		hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	45	-	75	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	45	-	-	-	-	-
		ácido silícico ligero anhidro	15	7,5	7,5	7,5	15	15	15	15
	(5b)	hidroxipropilcelulosa	12	12	12	12	12	12	12	12
	(3c)	celulosa cristalina KG-1000	150	150	150	150	150	150	150	150
	(4.2c)	almidón de maíz	150	45	45	45	150	150	150	150
ingrediente en polvo	(4.3c)	carmelosa	-	30	30	30	-	-	-	-
	(4.1c)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	-	-	-	-	15	15	15
		ácido silícico ligero anhidro	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		aspartamo	6	6	6	6	6	6	3	3
		estevia	6	6	6	6	6	6	1,5	1,5
		menta verde	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	-	-
		mentol	-	-	-	-	-	-	1,5	1,5
		estearato de magnesio	15	15	15	15	15	15	15	15
		total	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500

[Tabla 29] Tabla 29 Comprimiento bucodisgregable (Ejemplos 81 a 88) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

		ingrediente	Ejemplos							
			81	82	83	84	85	86	87	88
partículas que contienen principio activo	(1a)	compuesto A-b-dihidratado	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645	2,645
		(como compuesto A-b)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)	(2,5)
		manitol	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	7,105	12,455
		metilcelulosa	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5
		hidroxipropilcelulosa	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,4
	(2b)	manitol	48,7	53,2	53,2	51,2	48,7	47,7	48,2	41,7
		celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10
		carmelosa	2	-	-	-	2	2	2	2
		almidón de maíz	-	3	3	3	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa poco sustituida	3	-	-	-	3	3	3	3
		hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	3	-	5	-	-	-	-
		hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	3	-	-	-	-	-
		ácido silícico ligero anhidro	1	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
		hidroxipropilcelulosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
		celulosa cristalina KG-1000	10	10	10	10	10	10	10	10
		almidón de maíz	10	3	3	3	10	10	10	10
		carmelosa	-	2	2	2	-	-	-	-
ingrediente en polvo	(4.1c)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	-	-	-	-	1	1	1
		ácido silícico ligero anhidro	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
		aspartamo	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
		estevia	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,1	0,1
		menta verde	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-
		mentol	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1
		estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1	1	1
		total	100	100	100	100	100	100	100	100

[Tabla 30]

Tabla 30 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 89 a 92) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)				proporción de mezcla (% en peso)			
		Ejemplo				Ejemplo			
		89	90	91	92	89	90	91	92
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529				2,645			
	(como compuesto A-b)	(0,5)				(2,5)			
(2)	manitol	10,871				54,355			
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4				20			
	carmelosa	0,8				4			
(4)	hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida	1,6	-	-	-	8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida	-	1,6	-	-	-	8	-	-
	hidroxipropilcelulosa 22 poco sustituida	-	-	1,6	-	-	-	8	-
	hidroxipropilcelulosa 32 poco sustituida	-	-	-	1,6	-	-	-	8
	almidón de maíz	2				10			
	estearato de magnesio	0,2				1			
	total	20				100			

[Tabla 31]

Tabla 31 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 93 a 96) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)					proporción de mezcla (% en peso)				
		Ejemplo					Ejemplo				
		93	94	95	96		93	94	95	96	
(1)	compuesto A-b-dihidratado			0,529				2,645			
	(como compuesto A-b)			(0,5)				(2,5)			
(2)	manitol 100SD	12,071	-	-	-		60,355	-	-	-	
	manitol 200SD	-	12,071	-	-		-	60,355	-	-	
	manitol Marine Crystal	-	-	12,071	-		-	-	60,355	-	
	manitol 108	-	-	-	12,071		-	-	-	60,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000		4					20			
	carmelosa		0,4					2			
(4)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida		0,8					4			
	almidón de maíz		2					10			
	estearato de magnesio		0,2					1			
	total		20					100			

[Tabla 32]

Tabla 32 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 97 a 99) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

	ingrediente	cantidad mezclada (g)			proporción de mezcla (% en peso)		
		97	Ejemplo 98	99	97	Ejemplo 98	99
(1)	compuesto A-b-dihidratado (como compuesto A-b)		0,529			2,645	
(2)	manitol 100	12,071	-	-	60,355	-	-
	manitol 200	-	12,071	-	-	60,355	-
	manitol M300	-	-	12,071	-	-	60,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000		4			20	
	carmelosa		0,4			2	
(4)	hidroxipropilcelulosa poco sustituida		0,8			4	
	almidón de maíz		2			10	
	estearato de magnesio		0,2			1	
	total		20			100	

[Tabla 33]

Tabla 33 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 24 a 29) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		24	25	26	27	28	29	
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	14,371	9,471	14,371	9,471	13,571	8,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	0,8	0,8	0,8	0,1	5,0	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,1	5,0	-	-	1,6	1,6	
	almidón de maíz	-	-	0,1	5,0	-	-	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 34]

Tabla 34 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 24 a 29) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		24	25	26	27	28	29	
	compuesto A-b-dihidratado	2,645						
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2)	manitol	71,855	47,355	71,855	47,355	67,855	43,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20						
(4)	carmelosa	4	4	4	4	0,5	25	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	0,5	25	-	-	8	8	
	almidón de maíz	-	-	0,5	25	-	-	
	estearato de magnesio	1						
	total	100						

[Tabla 35]

Tabla 35 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 30 a 35) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		30	31	32	33	34	35	
	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	13,571	8,671	13,171	8,271	13,171	8,271	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	-	-	0,1	50	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	1,6	1,6	-	-	0,1	50	
	almidón de maíz	0,1	5,0	2	2	2	2	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 36]

Tabla 36 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 30 a 35) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente	Ejemplo comparativo					
	30	31	32	33	34	35
compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(2,5)					
(2)	manitol	67,855	43,355	71,855	41,355	65,855
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20				
(4)	carmelosa	-	-	0,5	25	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	8	8	-	-	0,5
	almidón de maíz	0,5	25	10	10	10
	estearato de magnesio	1				
	total	100				

[Tabla 37]

Tabla 37 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 36 a 41) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		36	37	38	39	40	41	
	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-	
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2	
	crospovidona	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 38]

Tabla 38 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 36 a 41) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		36	37	38	39	40	41	
	compuesto A-b-dihidratado	2,645						
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)						
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20						
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	-	10
	crospovidona	8	4	10	4	10	8	
	estearato de magnesio	1						
	total	100						

[Tabla 39]

Tabla 39 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 36 a 41) (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		42	43	44	45	46	47
	compuesto A-b-dihidratado	0,529					
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)					
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2
	carmelosa sódica	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 40]

Tabla 40 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 42 a 47) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		42	43	44	45	46	47
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	carmelosa sódica	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 41]

Tabla 41 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 48 a 53) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		48	49	50	51	52	53	
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-	
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2	
	carmelosa cálcica	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 42]

Tabla 42 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 48 a 53) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		48	49	50	51	52	53
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	carmelosa cálcica	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 43]

Tabla 43 Formulación de comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 54 a 59) (cantidad mezclada) (unidad: g)

ingrediente		Ejemplo comparativo						
		54	55	56	57	58	59	
(1)	compuesto A-b-dihidratado	0,529						
	(como compuesto A-b)	(0,5)						
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671	
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4						
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-	
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-	
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2	
	carboximetilalmidón sódico	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6	
	estearato de magnesio	0,2						
	total	20						

[Tabla 44]

Tabla 44 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 54 a 59) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

ingrediente		Ejemplo comparativo					
		54	55	56	57	58	59
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	carboximetilalmidón sódico	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 45]

Tabla 45 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos comparativos 60 a 65) Formulación (cantidad mezclada) (unidad: g)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		60	61	62	63	64	65
	compuesto A-b-dihidratado	0,529					
(1)	(como compuesto A-b)	(0,5)					
(2)	manitol	12,871	12,871	12,471	12,471	11,671	11,671
(3)	celulosa cristalina KG-1000	4					
(4)	carmelosa	0,8	-	0,8	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	1,6	-	-	1,6	-
	almidón de maíz	-	-	-	2	-	2
	croscarmelosa sódica	1,6	0,8	2	0,8	2	1,6
	estearato de magnesio	0,2					
	total	20					

[Tabla 46]

Tabla 46 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 60 a 65) Proporción de mezcla (unidad: % en peso)

	ingrediente	Ejemplo comparativo					
		60	61	62	63	64	65
	compuesto A-b-dihidratado	2,645					
(1)	(como compuesto A-b)	(2,5)					
(2)	manitol	64,355	64,355	62,355	62,355	58,355	58,355
(3)	celulosa cristalina KG-1000	20					
(4)	carmelosa	4	-	4	-	-	-
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	-	8	-	-	8	-
	almidón de maíz	-	-	-	10	-	10
	croscarmelosa sódica	8	4	10	4	10	8
	estearato de magnesio	1					
	total	100					

[Tabla 63]

Tabla 63 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 66 a 68) Formulación de gránulos B (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)	proporción de mezcla (% en peso)
	Ejemplo comparativo común a 66 - 68	Ejemplo comparativo común a 66 - 68
compuesto A-b-dihidratado	224	20,3
(como compuesto A-b)	(211,7)	(19,2)
lactosa finamente granulada	657,8	59,6
almidón de maíz	33	3,0
hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida	165	14,9
hidroxipropilcelulosa	22	2,0
óxido férrico amarillo	2,2	0,2
total	1104	100

[Tabla 64]

Tabla 64 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 66 a 68) Formulación de gránulos C (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)	proporción de mezcla (% en peso)
	Ejemplo comparativo común a 66 - 68	Ejemplo comparativo común a 66 - 68
manitol S	574,3	56,8
Manitol 1.059	300,9	29,7
hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida	95,9	9,5
manitol	30,7	3,0
ácido cítrico anhidro	9,6	0,9
óxido férrico amarillo	0,77	0,1
total	1012,17	100

[Tabla 65]

Tabla 65 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 66 a 68) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)			proporción de mezcla (% en peso)			
	Ejemplo comparativo			Ejemplo comparativo			
	66	67	68	66	67	68	
gránulos B	18			40,0			
gránulos C	23,76			52,8			
celulosa cristalina KG-1000	2,48	-	-	5,5	-	-	-
celulosa cristalina KG-802	-	2,48	-	-	5,5	-	-
celulosa cristalina PH-101	-	-	2,48	-	-	5,5	5,5
aspartamo	0,09			0,2			
estearato de magnesio	0,675			1,5			
total	45,005			100			

Preparación de gránulos B

- 5 Se prepararon los gránulos según las proporciones de mezcla mostradas en la Tabla 63. Es decir, se granularon A-b-dihidratado, lactosa finamente granulada, almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida pulverizando mientras una suspensión de óxido férrico amarillo en una solución aglutinante preparada añadiendo un peso de 22 veces de agua purificada a la hidroxipropilcelulosa en un granulador de lecho fluido (fabricado por POWREX, MP-01) y se secó. Los gránulos obtenidos se tamizaron a través de un tamiz de 22 mesh para dar gránulos B.

Preparación de gránulos C

- 10 Se prepararon los gránulos según las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 64. Es decir, se cargaron en un granulador en lecho fluido (fabricado por POWREX, MP-01), manitol S, manitol 1.059 e hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida, se granuló atomizando mientras una suspensión de D-manitol, ácido cítrico anhidro y óxido férrico amarillo en agua purificada (306,6 g) y se secó. Los gránulos obtenidos se tamizaron a través de un tamiz de 22 mesh para dar gránulos C.

Preparación de comprimidos bucodisgregables

- 15 Se prepararon los comprimidos según las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 65. Es decir, se mezclaron los ingredientes en polvo (excepto estearato de magnesio) de gránulos B, gránulos C, aspartamo, estearato de magnesio y un ingrediente de celulosa cristalina KG-1000, celulosa cristalina KG-802 y celulosa cristalina PH-101, que es adecuada para la formulación. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla, y la mezcla obtenida se comprimió en una prensa de comprimidos (fabricada por RIKEN, prensa hidráulica) para dar comprimidos (250 mg de eso, 9 mm de diámetro por comprimido). Durante la compresión se ajustó la fuerza de compresión de modo que el tiempo de disgregación por compresión fue alrededor de 25 s. La fuerza de compresión en este tiempo se muestra en la tabla 69 en el ejemplo experimental a continuación.
- 20

Ejemplos comparativos 69 a 71

Formulación dada a conocer en el documento de patente 5, que es diferente del de la presente invención

[Tabla 66]

Tabla 66 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 69 a 71) Formulación de polvo D mezclado (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)		proporción de mezcla (% en peso)	
	Ejemplo comparativo		Ejemplo comparativo	
	común a 69 - 71		común a 69 - 71	
compuesto A-b·dihidratado	224		20,3	
(como compuesto A-b)	(211,7)		(19,2)	
lactosa finamente granulada	65,78		59,6	
almidón de maíz	3,3		3,0	
hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida	16,5		14,9	
hidroxipropilcelulosa	2,2		2,0	
óxido férrico amarillo	0,22		0,2	
total	110,4		100	

[Tabla 67]

Tabla 67 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 69 a 71) Formulación de polvo E mezclado (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)		proporción de mezcla (% en peso)	
	Ejemplo comparativo común a 69 - 71		Ejemplo comparativo común a 69 - 71	
manitol S	57,43		56,8	
Manitol 1.059	30,09		29,7	
hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida	9,59		9,5	
manitol	3,07		3,0	
ácido cítrico anhidro	0,96		0,9	
óxido férrico amarillo	0,077		0,1	
total	101,217		100	

[Tabla 68]

Tabla 68 Comprimido bucodisgregable (Ejemplos 69 a 71) Formulación (cantidad mezclada) y proporción de mezcla

ingrediente	cantidad mezclada (g)			proporción de mezcla (% en peso)		
	Ejemplo comparativo			Ejemplo comparativo		
	69	70	71	69	70	71
polvo mezclado D	18			40,0		
polvo mezclado E	23,76			52,8		
celulosa cristalina KG-1000	2,48	-	-	5,5	-	-
celulosa cristalina KG-802	-	2,48	-	-	5,5	-
celulosa cristalina PH-101	-	-	2,48	-	-	5,5
aspartamo	0,09			0,2		
estearato de magnesio	0,675			1,5		
total	45,005			100		

Preparación de polvo D mezclado

Se prepararon polvos mezclados según las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 66. Es decir, se mezclaron A-b-dihidratado, lactosa finamente granulada, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa 31 poco sustituida, hidroxipropilcelulosa y óxido férrico amarillo, y la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 22 mesh para dar el polvo D mezclado.

Preparación de polvo E mezclado

Se prepararon polvos mezclados según las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 67. Es decir, se mezclaron manitol S, manitol 1.059, hidroxipropilcelulosa 11 poco sustituida, D-manitol, ácido cítrico anhidro y óxido férrico amarillo, y la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 22 mesh para dar el polvo E mezclado.

Preparación de comprimidos bucodisgregables

Se prepararon los comprimidos según las proporciones de mezcla mostradas en la tabla 68. Es decir, los ingredientes en polvo (excepto el estearato de magnesio) de polvo D mezclado, polvo E mezclado, aspartamo, estearato de magnesio y un ingrediente de entre celulosa cristalina KG-1000, celulosa cristalina KG-802, y celulosa cristalina PH-101, que es adecuado para la formulación, se mezcló. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla, y la mezcla obtenida se comprimió en una prensa de comprimidos (fabricada por RIKEN, prensa hidráulica) para dar comprimidos (250 mg de peso, 9 mm de diámetro por comprimido). Durante la compresión, se ajustó la fuerza de compresión de modo que el tiempo de disgregación de la compresión fue alrededor de 25 s. La fuerza de compresión en este momento se muestra en la tabla 69 en el ejemplo experimental a continuación.

Ejemplo experimental 3

Se midió el tiempo de disgregación y la dureza al principio y después de la humidificación de los comprimidos preparados en los ejemplos comparativos 66 a 71 mencionados anteriormente para obtener los resultados de la tabla 69.

[Tabla 69]

Tiempo de disgregación y dureza de antes y después de la de la humidificación

	fuerza de compresión (MPa) ^{*1}	tiempo de disgregación (s) ^{*2}	tiempo de disgregación (s) ^{*3}	Dureza (N/mm ²) ^{*4}	dureza tras la humidificación (N/mm ²) ^{*5}
Ej. comp. 66	3,4	25	26	1,3	0,7
Ej. comp. 67	3,4	26	27	1,3	0,6
Ej. comp. 68	3,4	30	25	1,1	0,7
Ej. comp. 69	5,0	27	24	1,2	0,7
Ej. comp. 70	5,0	27	23	1,2	0,7
Ej. comp. 71	3,4	24	20	0,8	0,4

*1: Se midió la presión (MPa) aplicada en todo el troquel durante la compresión utilizando un manómetro provisto en una prensa hidráulica fabricada por RIKEN.

*2: Utilizando tres varones sanos en la prueba, se calculó un tiempo medio (s) colocando un comprimido en la cavidad bucal para su disgregación.

*3: Utilizando tres varones sanos en la prueba, se calculó un tiempo promedio (s) colocando un comprimido conservado a 25°C y 75% de HR durante 3 días en la cavidad bucal para su disgregación.

*4: Se midió el grosor del comprimido con un calibrador de espesor de dial (Fabricado por Niigataseiki, DS-3010S), se midió la dureza (kgf) utilizando un medidor de dureza de comprimidos (Fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., TH-203CP), y se calculó la dureza absoluta a partir de la fórmula siguiente.

dureza absoluta = dureza medida (kgf) x 9,8/área de la sección transversal (mm²)

*5: Después de la conservación a 25°C, 75% de HR durante 3 días, se midió el espesor del comprimido con un

calibrador de espesor con dial (fabricado por Niigataseiki, DS-1030S), se midió la dureza (kgf) utilizando un medidor de dureza de comprimidos (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., TH-203CP) y se calculó la dureza absoluta a partir de la fórmula del *4.

- 5 En los comprimidos bucodisgregables preparados en los ejemplos comparativos mencionados anteriormente, el tiempo de disgregación en la cavidad bucal fue de 30 s tanto antes como después de la humidificación. Sin embargo, la dureza absoluta no satisface los 2,0 N/mm² y dureza después de la humidificación no alcanza los 1,5 N/mm². Por consiguiente, los comprimidos no tienen suficiente dureza para realizar operaciones tal como el envase para una dosis y similares por una máquina de envasado automático.

Aplicación industrial

- 10 La presente invención puede proporcionar un comprimido bucodisgregable que permite el envase para una dosis, es decir, un comprimido bucodisgregable tanto con dureza adecuada como rápida capacidad de disgregación en la cavidad bucal, que mantiene capacidad de disgregación bucal incluso en condiciones de humedad, y dureza no inferior a un nivel predeterminado al necesario para utilizar en una máquina de envasado automático.
- 15 Aunque algunas de las realizaciones de la presente invención se han descrito con detalle anteriormente, es posible, sin embargo, para cualquier experto en la materia hacer varias modificaciones y cambios a las realizaciones específicas mostradas sin apartarse sustancialmente de las enseñanzas y ventajas de la presente invención. Dichas modificaciones y cambios están comprendidas en el espíritu y alcance de la presente invención como se indica en las reivindicaciones adjuntas.
- 20 La presente invención se basa en las solicitudes JP nº 2008-32490 y nº 2008-113249 presentadas en Japón, cuyos contenidos están comprendidos en su totalidad en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido bucodisgregable que comprende (1) un principio activo, (2) manitol, (3) celulosa cristalina y (4) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla de cada ingrediente con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1) 0,01 a 50% en peso, (2) 20 a 86% en peso, (3) 10 a 30% en peso y (4) 1 a 20% para cada ingrediente específico y 3 a 60% en peso como el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse, y un conjunto de (3) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no mayor de 0,18 g/cm³.
2. El comprimido bucodisgregable según la reivindicación 1, en el que (4) el ingrediente específico comprende carmelosa y almidón de maíz.
3. El comprimido bucodisgregable según la reivindicación 1 o 2, en el que la proporción de mezcla de (2) manitol es 20 a 75% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.
4. El comprimido bucodisgregable según la reivindicación 3, en (4) los ingredientes específicos, la proporción de mezcla de carmelosa es 1 a 10% en peso y la del almidón de maíz es de 5 a 20% en peso, con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.
5. El comprimido bucodisgregable según la reivindicación 1, en el que (4) los ingredientes específicos comprenden hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa y almidón de maíz.
6. El comprimido bucodisgregable según la reivindicación 5, en el que (4) los ingredientes específicos comprenden la proporción de mezcla de hidroxipropilcelulosa poco sustituida que es de 1 a 10% en peso, la de carmelosa es de 1 a 10% en peso y la de almidón de trigo es de 5 a 20% de, con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.
7. El comprimido bucodisgregable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que (1) el principio activo es 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-fluorobencil)-2-morfolinil]metil]benzamida (denominado en lo sucesivo "compuesto A") o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
8. El comprimido bucodisgregable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además (5) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona en una proporción de mezcla total de 0,5 a 10% en peso con relación al 100% en peso del comprimido disgregable.
9. El comprimido bucodisgregable según la reivindicación [8], en el que (5) el polímero soluble en agua es metilcelulosa o hidroxipropil-celulosa y la proporción de mezcla total de los mismos con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es 0,5 a 5% en peso.
10. Un comprimido bucodisgregable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende; partículas que contienen el principio activo que pueden obtenerse mezclando y triturando (1a) un principio activo, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario; (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,01 a 50% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 a 20 en peso y el total de los ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso y cuando (5a) y (5b) se mezclan, el total de los mismos 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que ha de mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm³.
11. Un comprimido bucodisgregable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que puede obtenerse moldeando una mezcla de: gránulos que pueden obtenerse granulando una mezcla de (1) un principio activo, (2b) manitol, (3b) celulosa cristalina y (4b) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, y cuando sea necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona; (3c) celulosa cristalina; (4c) al menos un tipo de ingrediente específico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa, en el que la proporción de mezcla de cada ingrediente con relación al 100% en peso de comprimido disgregable es (1) 0,01 a 50% en peso, (2b) 20 a 86 % en peso, el total de (3b) y (3c) 10 a 30% en peso y al menos dos tipos de ingredientes específicos están contenidos en (4b) y (4c), la proporción de mezcla de cada ingrediente específico es de 1 a 20% en peso y el total de los ingredientes específicos es 3 a 60% en peso y la proporción de mezcla (5b) cuando está mezclado es 0.5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina y (3c) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a 0,18 g/cm².

12. El comprimido bucodisgregable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el conjunto de celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^2$ y su proporción con relación a 100% en peso del comprimido digerible es de 18 a 30% en peso.
- 5 13. El comprimido bucodisgregable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el conjunto de celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad aparente no superior a $0,15 \text{ g/cm}^3$ y su proporción con relación al 100% del comprimido disgregable es 10 a 30% en peso.
14. Un comprimido bucodisgregable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que muestra una dureza absoluta no inferior a $1,5 \text{ N/mm}^2$ después de conservación durante 3 días a 25°C y 75% de humedad relativa.
- 10 15. Un procedimiento de preparación de un comprimido bucodisgregable, que comprende mezclar y moldear; las partículas que contienen el principio activo que se pueden obtener mezclando y triturando (1a) un principio activo, (2a) manitol y (5a) al menos un tipo de polímero soluble en agua, seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; (2b) manitol; (3b) celulosa cristalina; (4b) al menos dos tipos de ingredientes específicos seleccionados del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de maíz y carmelosa y, cuando sea necesario, (5b) al menos un tipo de polímero soluble en agua seleccionado del grupo
- 15 consistente en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hipromelosa y polividona, en el que la proporción de mezcla con relación al 100% en peso del comprimido disgregable es (1a) 0,01 a 50% en peso, el total de (2a) y (2b) 20 a 86% en peso, (3b) 10 a 30% en peso, cada ingrediente específico de (4b) 1 al 20% en peso y el total de ingredientes específicos que deben mezclarse 3 a 60% en peso y cuando (5a) y (5b) se combinan, el total de los mismos 0,5 a 10% en peso y un conjunto de (3b) celulosa cristalina que debe mezclarse tiene una densidad
- 20 aparente no superior a $0,18 \text{ g/cm}^2$.