

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 193**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2004 PCT/JP2004/015151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2005 WO05037254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2004 E 04792383 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 1674083**

54 Título: **Comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral**

30 Prioridad:

**15.10.2003 JP 2003355076**

**16.08.2004 JP 2004236594**

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

**31.10.2018**

73 Titular/es:

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

**55 Yokohoonji, Kamiichi-machi**

**Nakaniikawa-gun, Toyama 930-0397, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, NOBUKAZU;**

**NAGAI, YOSHIRO;**

**FUKAMI, TADASHI;**

**HOSOKAWA, TERUMASA y**

**KAWAGUCHI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 688 193 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición para un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral y también a un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral preparado mediante la formación de comprimidos directa de la composición.

### Técnica anterior

10 Con respecto a las preparaciones sólidas para la administración oral, son conocidos los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que se disgregan o se disuelven con rapidez cuando se colocan en la cavidad oral.

15 Como dichos comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral se conocen, por ejemplo, los que contienen un excipiente y eritritol (publicación de patente japonesa pendiente de examen n.º 2003-176242), los preparados mediante secado por pulverización de una suspensión que contiene un medio acuoso, bifosfato de calcio y sacáridos (documento WO 99/55373), los preparados mediante secado por pulverización de una suspensión que contiene un excipiente inorgánico y sacáridos (publicación de patente japonesa pendiente de examen n.º 2000-86537), y los preparados mediante secado por pulverización de una dispersión que contiene un antiácido inorgánico, un alcohol de azúcar y un agente disgregante en un medio acuoso (publicación de patente japonesa pendiente de examen n.º Hei 10(1998)-120554).

20 Además de lo anterior, se ha descrito un método para la producción de comprimidos de disolución oral en el que se mezclan sacáridos, tales como xilitol, un ingrediente farmacológicamente activo y agua, y se conforman en comprimidos (publicación de patente japonesa pendiente de examen n.º Hei 5(1993)-271054), un producto moldeado por compresión de disolución oral que comprende granulados preparados mediante una granulación en lecho fluido de sacáridos que tienen una propiedad de moldeado mala, junto con sacáridos que tienen una propiedad de moldeado buena como ligantes (documento WO 95/20380), una preparación sólida de disgregación rápida que  
25 contiene un ingrediente activo, un sacárido que tienen un diámetro promedio de partícula de 5 µm a 90 µm, un sacárido que tienen un diámetro promedio de partícula de 90 µm a 500 µm, un agente disgregante y celulosa (documento WO 00/78292), una preparación sólida de disgregación rápida preparada mediante secado por pulverización de un alcohol de azúcar y un agente disgregante, seguido de la formación de comprimidos en seco (documento WO 02/69934), etc.

### 30 Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición adecuada para preparar comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que, comparados con los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la técnica anterior, tales como los descritos anteriormente, presentan un tiempo de disgregación oral mucho más corto y una dureza suficiente a pesar del uso de la compresión directa en una máquina de formación de comprimidos habitual, y también proporcionar comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral empleando la  
35 anterior composición.

Los presentes inventores han advertido, como resultados de sus investigaciones sobre composiciones para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral, que para disgregar inmediatamente el comprimido obtenido en la saliva o en una cantidad pequeña de agua en la cavidad oral, es necesario preparar comprimidos en los que la fuerza de unión entre las partículas sea débil y la fracción de huecos sea grande, y es necesario que tengan unas propiedades que sean contrarias a las que se emplean para preparar comprimidos que tienen una dureza que no es problemática para un uso práctico. Además, han descubierto que hay margen para mejoras, es decir, que aunque los sólidos no cristalinos de sacáridos convencionales que se forman mediante secado por pulverización contribuyen en gran medida a mejorar la propiedad de moldeado, tienen un efecto negativo en la disgregación y la disolución en  
45 la cavidad oral, provocando un retraso en la disgregación y problemas durante la formación de los comprimidos (tales como pegajosidad) cuando se moldean los comprimidos, producen una disminución en la fluidez de la composición dependiendo del tipo y cantidad del sacárido, y también disminuyen la tasa de recuperación de la propia composición.

Para lograr el objeto mencionado anteriormente, los presentes inventores han realizado estudios profundos y han descubierto que las partículas complejas que contienen manitol y otro u otros sacáridos en una proporción de mezcla óptima que se preparan disolviendo una cantidad parcial o la cantidad total del manitol junto con la cantidad total de otro u otros sacáridos tienen una propiedad de moldeado por compresión mejorada y una tasa de disolución mejorada. También han descubierto que cuando un agente disgregante fino y un excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente en las partículas complejas de los sacáridos, es posible obtener una composición que tiene una propiedad de moldeado por compresión mejorada y una disgregación rápida de los comprimidos resultantes en la boca. Como resultado, se ha logrado la presente invención.

También se ha descubierto que, con respecto a una composición que contiene manitol y otro u otros sacáridos en una proporción de mezcla específica, un pico endotérmico de sacáridos (manitol y otro u otros sacáridos), que se mide mediante un calorímetro de barrido diferencial (abreviado en lo sucesivo como DSC), se desplaza hacia el lado de temperatura baja, comparado con un pico endotérmico del manitol por sí solo. También se descubrieron desplazamientos similares hacia el lado de temperatura baja en varios tipos de sacáridos, y algunos sacáridos, tales como el eritritol, muestran una disminución de 50 °C o más cuando se cambia la proporción de mezcla. Como resultado de las investigaciones se ha descubierto que cuando el desplazamiento del pico endotérmico al lado de la temperatura baja de un sacárido en una composición que comprende manitol y otro u otros sacáridos es de 0,5 a 10 °C en una proporción de mezcla específica de los sacáridos, la fuerza de moldeado y la fuerza de disgregación, que son propiedades contrarias entre sí, muestran los efectos máximos.

Una composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral según la presente invención se caracteriza porque comprende los componentes (a) a (c) de tal manera que: (a) los sacáridos que consisten en una combinación de manitol y uno o más de otros sacáridos seleccionados de sorbitol, eritritol, maltitol, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, trehalosa, paratinita y paratinosa, están en 40 a 90 partes en peso; (b) un excipiente inorgánico que tiene un diámetro promedio de poro de 100 nm o menor y que se selecciona de compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables que contienen cualquiera de aluminio, magnesio y calcio, está en 1 a 30 partes en peso; y (c) un agente disgregante está en 5 a 40 partes en peso, con la condición de que la cantidad total de los componentes (a), (b) y (c) sea de 100 partes en peso, en la que el manitol y otro u otros sacáridos forman una dispersión sólida y el excipiente inorgánico y el agente disgregante están dispersos homogéneamente en la dispersión sólida, la proporción en peso de manitol al otro u otros sacáridos es de 98 a 67:2 a 33, y en la que dicha composición se obtiene secando por pulverización una disolución acuosa o una dispersión acuosa que comprende los sacáridos, el agente disgregante y el excipiente inorgánico.

La composición mencionada anteriormente se caracteriza porque logra el efecto máximo cuando el pico endotérmico de sacáridos, medido mediante un DSC, se desplaza hacia el lado de temperatura baja en una magnitud de 0,5 a 10 °C.

Los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral según la presente invención obtenidos a partir de la anterior composición comprenden de 0,01 a 100 partes en peso de un ingrediente farmacológicamente activo, y de 0,01 a 1000 partes en peso de un componente que no deteriora una propiedad de disgregación, basados en 100 partes en peso de la composición mencionada anteriormente, seleccionándose el componente que no deteriora una propiedad de disgregación del grupo que consiste en un excipiente, tensioactivo, ligante, lubricante, acidificante, agente espumante, edulcorante, aroma, agente colorante, estabilizante, corrector y agente aromatizante.

La expresión "comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral", tal como se emplea en la presente, significa un comprimido que es capaz de disgregarse en la cavidad oral con rapidez, por ejemplo, dentro de 40 segundos, preferiblemente dentro de 30 segundos, más preferiblemente dentro de 20 segundos. El tiempo de disgregación oral, tal como se emplea en la presente, es el tiempo que se mide por medio del método de medición mencionado en los ejemplos que aparecen a continuación.

### **Mejor modo de realizar la invención**

En la composición de la presente invención, un excipiente inorgánico y un agente disgregante se dispersan homogéneamente en una dispersión sólida que comprende manitol y otro u otros sacáridos. La dispersión sólida es de tal forma que, en una estructura cristalina o no cristalina del manitol, otro u otros sacáridos que tienen casi el mismo tamaño y forma molecular que la molécula de manitol se mezclan en un ensamblaje con una molécula o varias moléculas y, puesto que tienen menos regularidad que la sustancia pura, surgen fenómenos, tales como la disminución del punto de fusión y cambios en la solubilidad en agua.

En la composición mencionada anteriormente, el desplazamiento del pico endotérmico de los sacáridos hacia el lado de temperatura baja, según se mide mediante un DSC, es de 0,1 a 20 °C, preferiblemente de 0,5 a 10 °C, y una composición que muestra dicho desplazamiento tiene una excelente propiedad de moldeado y los comprimidos resultantes tienen una excelente disgregación. En la composición de la presente invención, su desplazamiento del pico endotérmico de los sacáridos hacia el lado de temperatura baja es de aproximadamente 0,5 °C cuando el manitol y el sorbitol están incluidos en una proporción de manitol:sorbitol que es de 97:3 (en peso), mientras que es de aproximadamente 10 °C cuando están incluidos en una proporción de manitol:sorbitol que es de 82:18 (en peso).

Se cree que el fenómeno del desplazamiento del pico endotérmico hacia el lado de temperatura baja, comparado con el del manitol por sí solo, como resultado de la formación de una dispersión sólida de manitol con otro u otros sacáridos en la composición de la presente invención es una disminución molar del punto de congelación. A esto le apoya el hecho de que, cuando se añade otro u otros sacáridos al mismo peso, una sustancia que tiene un peso molecular pequeño muestra un desplazamiento mayor hacia el lado de temperatura baja que una sustancia que tiene un peso molecular grande.

En general, el punto de fusión se ve muy afectado por el grado de facilidad de disposición de las moléculas. Además, en la formación de cristales, se requiere una regularidad de las moléculas constituyentes y, en la formación

de los cristales, es necesario que las moléculas constituyentes sean uniformes, con lo cual, de forma importante, pueden formarse cristales a partir de moléculas de la misma especie. Sin embargo, incluso en el caso de especies diferentes, es posible formar cristales en los que distintas especies moleculares se mezclan, con la condición de que sus tamaños y formas sean casi iguales, y dichos cristales se conocen como una dispersión sólida. En esta dispersión sólida, la regularidad es mala comparado con la sustancia pura y, por tanto, se producen fenómenos, tales como una disminución del punto de fusión, comparado con la sustancia pura.

El hecho de que el pico endotérmico del sacárido en la composición se desplace hacia el lado de temperatura baja demuestra que el manitol se encuentra en un estado distorsionado, aunque sigue manteniendo su estructura cristalina en cierto grado, y que el estado cristalino del manitol es un estado de energía algo mayor. Por la aparición de dicho estado de alta energía se produce un cambio en las propiedades del manitol, concretamente "una propiedad de moldeado baja y una solubilidad baja", y las propiedades del sacárido, concretamente la propiedad de moldeado y la solubilidad (velocidad de disolución) pueden mejorarse.

Puesto que un agente disgregante fino y un excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente en la composición de la presente invención, el comprimido preparado a partir de la composición tiene la estructura óptima para introducir la poca agua existente en la cavidad oral en el interior del comprimido en la mayor cantidad posible y de modo mucho más rápido. En los comprimidos obtenidos a partir de la composición, los poros en los que se introduce el agua del excipiente inorgánico específico y las minúsculas cavidades de los comprimidos obtenidos a partir de la composición que se forman mediante el secado por pulverización introducen una pequeña cantidad de agua en los comprimidos, y dicha agua actúa con eficacia sobre el agente disgregante dispersado en el comprimido. Así, se obtiene un efecto de disgregación rápida en la cavidad oral.

En la composición de la presente invención, el excipiente inorgánico y el agente de disgregación no se coagulan entre sí sino que están dispersados en la dispersión sólida mencionada anteriormente. Este estado dispersado puede observarse bajo un microscopio de barrido.

Con respecto al sacárido [componente (a)] comprendido en la composición de la presente invención, se emplea una mezcla de manitol y otro u otros sacáridos. Estos sacáridos se emplean en una cantidad de 40 a 90 partes en peso, preferiblemente de 50 a 80 partes en peso, más preferiblemente de 65 a 80 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total de (a), (b) y (c).

La proporción en peso de manitol al otro u otros sacáridos es preferiblemente de tal modo que la proporción de manitol:otro u otros sacáridos = 98 a 7:2 a 33, más preferiblemente la proporción de manitol:otro u otros sacáridos = 97 a 75:3 a 25, aún más preferiblemente la proporción de manitol:otro u otros sacáridos = 96 a 81:4 a 19.

El manitol se emplea habitualmente para obtener composiciones en polvo que tienen baja higroscopicidad y alta fluidez, aunque su propiedad de moldeado es mala y su solubilidad es baja y, por tanto, cuando se emplea en una composición para comprimidos de disgregación rápida, el equilibrio entre el tiempo de disgregación oral y la dureza de los comprimidos resultantes no es suficiente. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que cuando el manitol se emplea en una proporción específica con otro u otros sacáridos, se obtiene un tiempo de disgregación oral muy bajo y una buena dureza.

Con respecto al otro u otros sacáridos en la presente invención, estos se seleccionan de sorbitol, eritritol, maltitol, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, trehalosa, paratinita y paratinosa, y cuando se preparan en una dispersión sólida junto con el manitol, puede confirmarse un desplazamiento del pico endotérmico de los sacáridos hacia el lado de temperatura baja y puede mejorarse la propiedad de moldeado y la solubilidad de la composición resultante. Se prefieren el sorbitol, maltitol, eritritol, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa y trehalosa. Todos los ejemplos de sacáridos en la presente pueden provocar una disminución del punto de fusión del manitol cuando se emplean junto con el manitol.

Se prefiere el uso de manitol con un diámetro promedio de partícula de 0,1 a 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 0,1 a 100  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente de 0,5 a 30  $\mu\text{m}$ , porque puede evitarse la sensación arenosa en la cavidad oral. Sin embargo, puesto que el otro u otros sacáridos siempre se disuelven durante la fabricación de la composición, puede utilizarse cualquier diámetro promedio de partícula.

La cantidad del excipiente inorgánico [componente (b)] comprendido en la composición de la presente invención es de 1 a 30 partes en peso, preferiblemente de 2 a 15 partes en peso, más preferiblemente de 3 a 10 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total de (a), (b) y (c).

El excipiente inorgánico específico según la presente invención tiene un diámetro promedio de poro de 100 nm o menor y se selecciona de compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables que contienen cualquiera de aluminio, magnesio y calcio. Este excipiente inorgánico es preferiblemente, por ejemplo, aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, bifosfato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, gel de óxido de aluminio seco, hidrotalcita, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y talco; cualquiera de ellos puede utilizarse por sí solo o puede emplearse una mezcla de dos o más.

Resulta más preferido el uso de uno o más seleccionados de aluminometasilicato de magnesio, bifosfato de calcio,

carbonato de calcio, hidrotalcita sintética, silicato de calcio y talco.

5 Se prefiere que el excipiente inorgánico mencionado anteriormente tenga un diámetro promedio de partícula de preferiblemente 60  $\mu\text{m}$  o menor, más preferiblemente de 20  $\mu\text{m}$  o menor, debido a la propiedad de dispersión homogénea en la composición de la presente invención y también para evitar la sensación arenosa en la boca. Es posible emplear un producto que se somete a pulverización mediante un método habitual para lograr el diámetro promedio de partícula deseado.

En la composición de la presente invención, la cantidad de agente disgregante [componente (c)] comprendido en la composición de la presente invención es de 5 a 40 partes en peso, preferiblemente de 10 a 35 partes en peso, más preferiblemente de 17 a 34 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total de (a), (b) y (c).

10 Se prefiere seleccionar el agente disgregante de crospovidona, croscarmelosa sodio, carboxialmidón sodio, hidroxipropilcelulosa de baja tasa de sustitución, y celulosa cristalina, y aunque puede utilizarse cualquiera de estos por sí solo, se prefiere emplear una mezcla de dos o más. Se prefiere especialmente el uso de crospovidona y celulosa cristalina. El diámetro promedio de partícula del agente disgregante es preferiblemente de 60  $\mu\text{m}$  o menor, más preferiblemente de 20  $\mu\text{m}$  o menor debido a la propiedad de dispersión homogénea en la composición y también para evitar la sensación arenosa en la boca.

15 Cuando se emplea crospovidona y celulosa cristalina como agente disgregante, la crospovidona se incluye, basándose en 100 partes en peso de la cantidad total de (a), (b) y (c), preferiblemente en una cantidad de 5 a 15 partes en peso, más preferiblemente de 5 a 13 partes en peso, mientras que la celulosa cristalina se incluye, basándose en 100 partes en peso de la cantidad total de (a), (b) y (c), preferiblemente en una cantidad de 8 a 22 partes en peso, más preferiblemente de 12 a 21 partes en peso.

Además del sacárido, el excipiente inorgánico y el agente disgregante, la composición de la presente invención puede comprender un ingrediente farmacológicamente activo y/o un componente que no deteriora la propiedad disgregante.

25 El ingrediente farmacológicamente activo puede incluirse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente de 0,01 a 67 partes en peso, o más preferiblemente de 0,01 a 60 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total del sacárido, el agente disgregante y el excipiente inorgánico.

La composición de la presente invención puede producirse mezclando el ingrediente farmacológicamente activo con el sacárido, el excipiente inorgánico y el agente disgregante.

30 El componente que no deteriora la propiedad disgregante puede incluirse en una cantidad de 0,01 a 1.000 partes en peso, o preferiblemente de 0,1 a 500 partes en peso por 100 partes en peso de la cantidad total del sacárido, el agente disgregante y el excipiente inorgánico. La composición de la presente invención puede producirse mezclando el componente que no deteriora la propiedad disgregante con el sacárido, el excipiente inorgánico y el agente disgregante.

35 La composición de la presente invención se fabrica mediante el método de secado por pulverización debido al hecho de que el método de producción es sencillo y puede obtenerse la propiedad física deseada.

40 La composición de la presente invención se produce mediante el secado por pulverización de una disolución acuosa o una dispersión acuosa que contiene los componentes (a) a (c) según un método habitual. De modo más específico, puede producirse de tal forma que el manitol y otro u otros sacáridos se disuelven o se dispersan con anterioridad en un medio acuoso, y después el agente disgregante y el excipiente inorgánico se dispersan homogéneamente en el medio, y la dispersión resultante se seca por pulverización. La expresión "el manitol y otro u otros sacáridos se disuelven o se dispersan antes en un medio acuoso" significa lo siguiente. Es suficiente que al menos una parte del manitol y al menos una parte del otro u otros sacáridos se disuelvan en el medio acuoso, y el resto de partes del manitol y otro u otros sacáridos pueden disolverse o dispersarse. Para que el manitol y otro u otros sacáridos formen una dispersión sólida, se prefiere que una parte del manitol y la cantidad total del otro u otros sacáridos se disuelvan.

Con respecto al medio acuoso mencionado anteriormente, puede emplearse cualquier método con la condición de que no afecte a la propiedad física de la composición, y que sea farmacéuticamente aceptable, cuyos ejemplos son el agua, el etanol y el metanol.

50 No existe ninguna limitación concreta acerca de la condición del secado por pulverización. Sin embargo, con respecto al dispositivo de secado por pulverización, se prefiere emplear un dispositivo de secado por pulverización de tipo de disco o de tipo de boquilla. Con respecto a la temperatura para el secado por pulverización, se prefiere que la temperatura de entrada sea de aproximadamente 120 a 210 °C y la temperatura de salida sea de aproximadamente 80 a 130 °C. Con respecto a la concentración de sólidos de la dispersión acuosa tras el secado por pulverización, esta puede estar en un intervalo en el que es posible realizar el secado por pulverización y normalmente es del 10 al 50% en peso, y preferiblemente del 25 al 45% en peso.

El diámetro promedio de partícula de la composición de la presente invención obtenida mediante secado por pulverización, tal como se mencionó anteriormente, puede ajustarse de modo apropiado dependiendo de la concentración de la disolución acuosa o la dispersión acuosa, el método de secado por pulverización, la condición de secado, etc. y cuando es de 1 a 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 5 a 300  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 10 a 200  $\mu\text{m}$ , puede evitarse la sensación arenosa en la cavidad oral, lo que resulta preferido. Un volumen específico de la composición es preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 2,5 g/ml, y un ángulo límite de deslizamiento es preferiblemente de aproximadamente 30 a 42°.

El comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral según la presente invención comprende de 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente de 0,01 a 67 partes en peso, o más preferiblemente de 0,01 a 60 partes en peso del ingrediente farmacológicamente activo, basado en 100 partes en peso de la composición obtenida según se indicó anteriormente.

Con respecto al ingrediente farmacológicamente activo que se va a emplear en la presente invención, puede usarse un ingrediente que está revestido mediante un método conocido cuando tiene un sabor amargo. También puede prepararse para la liberación controlada por medio de un método conocido para que su liberación se realice en el tracto digestivo.

En la presente invención puede utilizarse cualquier forma, que incluye la forma sólida, cristalina, en aceite, en disolución y similares, del ingrediente farmacológicamente activo. Su uso no está particularmente limitado y se emplean uno o más ingredientes seleccionados de los siguientes: por ejemplo, fármacos que actúan en el sistema nervioso central, tales como un agente para nervios periféricos, un agente antipirético/analgésico/antiinflamatorio, un agente hipnótico/analgésico, un agente para nervios psicológico, un agente psicotrópico, un agente antiansiedad, un antidepresivo, un agente hipnótico/analgésico, un agente antiepiléptico, un agente simpaticomimético y un antiespasmódico; fármacos para nervios periféricos, tales como un relajante de músculos esqueléticos y un agente autónomo; fármacos para órganos circulatorios, tales como un broncodilatador, un cardiotónico, un agente para la arritmia, un diurético, un estimulante respiratorio y un vasodilatador; fármacos para órganos respiratorios, tales como un broncodilatador y un antitusivo; productos farmacéuticos para el tracto digestivo, tales como un agente digestivo, un agente antifatulento, un agente antiúlceras y un antiácido; fármacos metabólicos, tales como un estimulante metabólico del cerebro, una preparación de hormonas, un agente antihistamínico y una preparación de vitaminas; un agente antiúlceras; un antibiótico; un producto quimioterapéutico; un extracto de medicinas orientales tradicionales; una medicina nutricional y tónica; una medicina para la alergia; y microbios.

Como ingrediente farmacológicamente activo también pueden mencionarse ingredientes activos de medicina fría e ingredientes activos para la rinitis. Los ejemplos de ingredientes activos de medicina fría son un agente antipirético/analgésico/antiinflamatorio, un broncodilatador, un agente antihistamínico, un agente antitusivo, un expectorante, un antitusivo/expectorante, una preparación de vitaminas y un extracto de medicinas chinas tradicionales. Los ejemplos de ingredientes activos para la rinitis son un estimulante simpático, un agente parasimpático, un agente antialérgico y un agente antiinflamatorio. Los ejemplos de agentes antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios son derivados de anilina, tales como acetaminofeno, fenacetina y clorhidrato de lefetamina; derivados del ácido salicílico, tales como etenzamida, sasapirina, salicilato de metilo, salicilato de fenilo, salicilato de sodio, salicilato de colina, aspirina y aspirina aluminio; derivados de pirazolona, tales como isopropilantipirina, sulpirina, fenilbutazona, cetofenilbutazona, antipirina y aminopiridina; derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, cetoprofeno, oxaprozina, naproxeno, fenoprofeno de calcio y ácido tiaprofénico; derivados del ácido fenilacético, tales como fenbufeno, diclofenaco sodio y amfenaco sodio; derivados del ácido indolacético, tales como indometacina, indometacina farnesilo, maleato de proglumetacina y tolmetina sodio; derivados del ácido antranilacético, tales como ácido mefenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico; derivados de oxicamo, tales como piroxicamo, ampiroxicamo y tenoxicamo; clorhidrato de benzidamina; epirizol (mepirizol); clorhidrato de tinoridina; clorhidrato de tiaramida; una preparación de enzimas antiinflamatoria; Serapeptidase (nombre comercial); y cloruro de lisozima. Estos agentes antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios pueden utilizarse por sí solos o dos o más pueden emplearse conjuntamente.

Los ejemplos de broncodilatadores son clorhidrato de efedrina, clorhidrato de dl-metilefedrina, sacarinato clorhidrato de dl-metilefedrina, clorhidrato de isoprenalina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de metoxifenamina, sulfato de orciprenalina, clorhidrato de clorprenalina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, sulfato de hexoprenalina, fumarato de formoterol, bromhidrato de fenoterol, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de pruterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, derivados de xantina, tales como aminofilina, teofilina, diprofilina y proxifilina, y agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de flutropio y bromuro de oxitropio. Los ejemplos de agentes antihistamínicos son un agente antihistamínico del tipo de etanolamina, tal como difenhidramina, un agente antihistamínico del tipo de propilamina, tal como maleato de dl-clorfeniramina y maleato de d-clorfeniramina, un agente antihistamínico del tipo de fenotiazina, tal como tartrato de alimemazina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de prometazina y mequitazina, difenilpiralina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de iproheptina, clorhidrato de homoclorciclizina, clorhidrato de ciproheptadina, maleato de dimetindeno y clorhidrato de triprolidina.

Los ejemplos de agentes antitusivos son codeínas, tales como fosfato de codeína y fosfato de dihidrocodeína, bromhidrato de dextrometorfano, cloperastina, noscapina dimemorfano, oxeladina, citrato de pentoxiverina,

clorhidrato de eprazinona, clorhidrato de clobutinol, citrato de isoaminila, clorhidrato de fominobeno, clorhidrato de clofedanol, fosfato de benproperina, hidrocotarnina y dibunato sodio.

5 Los ejemplos de expectorantes son guaiacolsulfonato de potasio, derivados de cisteína, tales como carbocisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, clorhidrato de L-metilcisteína y acetilcisteína, bromhexina y clorhidrato de ambroxol. Los ejemplos de antitusivos/expectorantes son guaifenesina, tipepidina, oximetebanol, clorhidrato de aloclamida, fenato de carbetapentano, clorhidrato de trimetoquinol y clorhidrato de metoxifenamina. Por cierto, los ingredientes farmacológicamente activos ejemplificados anteriormente como antitusivos, expectorantes y antitusivos/expectorantes a veces muestran una acción antitusiva y/o una acción expectorante de una manera complejada.

10 Los ejemplos de agentes psicotrópicos son clorpromazina y reserpina. Los ejemplos de agentes antiansiedad son alprazolamo, clordiazepóxido y diazepam. Los ejemplos de antidepresivos son clorhidrato de maprotilina, imipramina, anfetamina y metafetano. Los ejemplos de agentes hipnóticos/sedantes son estazolamo, nitrazepam, diazepam, perlapina y fenobarbital sodio. Los ejemplos de agentes antiespasmódicos son bromhidrato de escopolamina, clorhidrato de papaverina y clorhidrato de difenhidramina. Los ejemplos de agentes que actúan sobre los nervios centrales son citicolina, etc. Los ejemplos de agentes antiépilépticos son fenitoína y carbamazepina. Los ejemplos de agentes simpatomiméticos son clorhidrato de isoproterenol, etc.

20 Los fármacos gastrointestinales incluyen, por ejemplo, digestivos, tales como diastasa, pepsina azucarada, extracto de *Scopolia*, celulosa AP3, lipasa AP y aceite de corteza de canela, y antiflatuents, tales como cloruro de berberina, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Los ejemplos de antiácidos son carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrotalcita sintética, carbonato de calcio precipitado y óxido de magnesio. Los ejemplos de agentes antiúlceras son famotidina, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, cimetidina y clorhidrato de ranitidina.

25 Los ejemplos de medicinas para la alergia son amlexanox y seratrodasto. Los ejemplos de antitusivos/expectorantes son clorhidrato de cloperastina, bromhidrato de dextrometorfano, teofilina, guaiacolsulfonato de potasio, guaifenesina y fosfato de codeína. Los ejemplos de fármacos antieméticos son clorhidrato de difenidol y metoclopramida. Los ejemplos de estimulantes respiratorios son tartrato de levalorfenol, etc. Los ejemplos de fármacos dentales/orales son oxitetraciclina, triamcinorona acetona, clorhidrato de clorhexidina y lidocaína. Los ejemplos de agentes antihistamínicos son clorhidrato de difenhidramina, prometazina, clorhidrato de isotipendilo y maleato de di-clorfeniramina.

30 Los ejemplos de agentes cardiotónicos son cafeína y digoxina. Los ejemplos de agentes antiarrítmicos son clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propranolol y pindolol. Los ejemplos de agentes diuréticos son isosorbida, furosemida e hidroclorotiazida. Los ejemplos de agentes hipotensivos son clorhidrato de delapirilo, captoprilo, clorhidrato de hidralazina, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de manidipina, candesartano cilexetilo, metildopa y perindopril erbumina. Los ejemplos de angiotónicos son clorhidrato de fenilefrina, etc. Los ejemplos de vasodilatadores coronarios son clorhidrato de carbocromeno, molsidomina y clorhidrato de verapamilo. Los ejemplos de dilatadores de vasos sanguíneos periféricos son cinarizina, etc. Los ejemplos de agentes para la hiperlipemia son cerivastatina sodio, simvastatina, pravastatina sodio e hidrato de atorvastatina calcio.

40 Los ejemplos de antibióticos son antibióticos de cefemo, tales como cefalexina, cefaclor, amoxicilina, clorhidrato de pivmecilinamo, clorhidrato de cefotiam hexetilo, cefadroxilo, cefixima, cefditoreno pivoxilo, cefteteramo pivoxilo y cefpodoxima proxetilo; agentes antibacterianos sintéticos, tales como ampicilina, ciclacilina, ácido nalidíxico y enoxacina; antibióticos de monobactamo, tales como carumonamo sodio; antibióticos de penemo; y antibióticos de carbapenemo.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos son tolbutamida, voglibosa, clorhidrato de pioglitazona, glibenclamida y troglitazona.

45 Los ejemplos de agentes antiespasmódicos son clorhidrato de meclizina y dimenhidrinato.

Los ejemplos de agentes antirreumáticos son metotrexato y bucilamina.

Los ejemplos de preparaciones de hormonas son liotironina sodio, fosfato de dexametasona sodio, prednisolona, oxendolona y acetato de leuprorelina.

50 Los ejemplos de narcóticos alcaloides son el opio, clorhidrato de morfina, torona, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de alcaloides del opio y clorhidrato de cocaína.

Los ejemplos de sulfafármacos son sulfisomidina y sulfametizol.

Los ejemplos de fármacos para el tratamiento de la gota son alopurinol y colchicina.

Los ejemplos de anticoagulantes son dicumarol, etc.

Los ejemplos de agentes para tumores malignos son 5-fluorouracilo, uracilo, mitomicina, clorhidrato de manidipina,

voglibosa, candesartano cilexetilo y clorhidrato de pioglitazona.

Los ejemplos de vitaminas son carotenoides, tales como astaxantina, vitamina A,  $\beta$ -caroteno, luteína y zeaxantina; vitamina B1 o sus derivados o sus sales, tales como fursultiamina, clorhidrato de fursultiamina, prosultiamina, octotiamina, disulfuro de tiamina, bisbentiamina, bisbutiamina, bisbutiamina, benfotiamina y clorhidrato de cetotiamina; vitamina B2 o sus derivados o sus sales, tales como riboflavina, fosfato de riboflavina sodio, flavina adenina dinucleótido sodio y butirato de riboflavina; derivados de la vitamina C, tales como ácido ascórbico, glucósido del ácido ascórbico, palmitato de L-ascorbilo y fosfato de ácido L-ascórbico; vitamina E, tal como tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, nicotinato de tocoferol y tocotrienol; etc.

Dependiendo del tipo de ingrediente farmacológicamente activo empleado, es posible que varíe el intervalo de cantidad del componente en la composición de la presente invención capaz de proporcionar una propiedad de disgregación rápida en la boca, y esta variación también está dentro del alcance de la presente invención.

Los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la presente invención pueden comprender, además del ingrediente farmacológicamente activo, de 0,01 a 1000 partes en peso de un componente que no deteriora una propiedad de disgregación, basado en 100 partes en peso de la composición obtenida según se indicó anteriormente.

El componente que no deteriora la propiedad de disgregación y que puede añadirse a la composición de la presente invención y/o a los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en un excipiente (tal como eritritol, sorbitol, lactosa y sacáridos similares, carboximetilcelulosa calcio, aceite hidrogenado y talco), tensioactivo (tal como polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, polioxietileno-polioxipropilenglicol, éster de ácido graso de sorbitano, polisorbato, éster de glicerol de ácido graso y laurilsulfato de sodio), ligante (tal como hidroxipropilcelulosa, ácido alginico, gelatina, almidón pregelatinizado parcial, povidona, goma arábiga, pululano y dextrina), lubricante (ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol y estearil fumarato sodio), acidificante (tal como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido ascórbico), agente espumante (tal como bicarbonato de sodio y carbonato de sodio), edulcorante (tal como sacarina sodio, glicirizina de dipotasio, aspartamo, estevia y taumatina), aroma (tal como aceite de limón, aceite de naranja, y mentol), agente colorante (tal como tinte alimentario rojo n.º 2, tinte alimentario azul n.º 2, tinte alimentario amarillo n.º 5, tinte de laca para alimentos y sesquióxido de hierro), estabilizante (tal como edetato de sodio, tocoferol y ciclodextrina), corrector y agente aromatizante. Estos componentes pueden añadirse hasta un punto en que no deterioren la propiedad de disgregación rápida de los comprimidos de la presente invención.

Los comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la presente invención pueden producirse mediante moldeado por compresión de una mezcla obtenida mezclando el ingrediente farmacológicamente activo y el componente que no deteriora la propiedad de disgregación de la anterior composición. El moldeado por compresión se realiza preferiblemente mediante formación directa de comprimidos, y la presión de compresión varía según el tamaño de los comprimidos, aunque en general es de 200 a 2000 kg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 250 a 1600 kg/cm<sup>2</sup>, y más preferiblemente de 250 a 1200 kg/cm<sup>2</sup>.

El comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral según la presente invención tiene una dureza de preferiblemente 1 a 20 kg, más preferiblemente de 1 a 15 kg, y aún más preferiblemente de 1 a 10 kg. Cuando se preparan comprimidos con un peso cada uno de 200 mg mediante compresión empleando, por ejemplo, un troquel de 8 mm de diámetro, la dureza es de 2 a 15 kg en el caso de una presión de formación de comprimidos de 100 a 1.200 kgf, y es de 3 a 7 kg en el caso de una presión de formación de comprimidos de 200 a 800 kgf.

### Ejemplos

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

La evaluación de cada comprimido preparado en los ejemplos se realizó según los siguientes métodos.

#### *Tiempo de disgregación oral*

Se midió el tiempo desde que los comprimidos (un comprimido en cada ensayo, n = 6) se colocaron en la boca de 3 a 8 panelistas hasta que se disgregaron completamente, y se adoptó su valor promedio como el tiempo de disgregación oral.

#### *Pico endotérmico del manitol*

La medición se realizó empleando un calorímetro de barrido diferencial (DSC; TAS-200; fabricado por Rigaku Denki). Cuando el manitol (Mannit P; fabricado por Towa Kasei Kogyo) empleado como material se midió mediante un calorímetro de barrido diferencial, su pico endotérmico fue de 168,8 °C.

*Dureza de los comprimidos*

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

*Problemas durante la formación de comprimidos*

5 Se observó si se quedaba material adherido a los troqueles superior e inferior de una máquina de formación de comprimidos (pegajosidad, obturación) para evaluar los problemas durante la formación de los comprimidos.

**Ejemplo 1**

10 Se disolvió completamente sorbitol (28 g) en 600 g de agua, después se añadieron 252 g de manitol y la mezcla se dispersó homogéneamente mediante agitación a temperatura ambiente de 200 a 300 rpm. La agitación continuó durante más de 60 minutos para obtener una dispersión en la que el sorbitol estaba disuelto, mientras que una parte del manitol estaba disuelto y la otra parte estaba dispersada. Después de esto se añadieron 32 g de crospovidona, 60 g de celulosa cristalina y 28 g de aluminometasilicato de magnesio y, después de dispersarse de modo uniforme, se granuló en un dispositivo de secado por pulverización para obtener una composición. La proporción en peso de manitol/sorbitol en la composición fue de 90/10. Se midió el pico endotérmico de los sacáridos en la composición resultante mediante un DSC. Los gránulos resultantes (300 partes en peso) se mezclaron con 1,5 partes en peso de estearato de magnesio y se sometieron a la formación de comprimidos empleando una máquina de formación de comprimidos rotatoria para obtener comprimidos que pesaban cada uno 200 mg y tenían un diámetro de 8 mm. Se midió el tiempo de disgregación oral (n = 6) de los comprimidos resultantes. El resultado se muestra en la tabla 1.

**Ejemplos 2 y 3**

20 Se fabricaron composiciones y comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1 empleando las formulaciones mencionadas en la tabla 1. Se midió el tiempo de disgregación oral (n = 6) de los comprimidos resultantes. El resultado se muestra en la tabla 1. Las proporciones en peso de manitol/sorbitol en las composiciones fueron de 95/5 y 85/15.

Tabla 1

		Ejemplos		
		1	2	3
Proporción en peso de manitol/sorbitol		90/10	95/5	85/15
Formulación	Manitol	252	266	238
	Sorbitol	28	14	42
	Celulosa cristalina	60	60	60
	Crospovidona	32	32	32
	Aluminometasilicato de Mg	28	28	28
	Total	400	400	400
Pico endotérmico de los sacáridos en la composición (°C)		164	165	161
Disminución del pico endotérmico (°C)		4	3	7
Tiempo de disgregación oral (s)		17	18	15
Presión de formación de comprimidos (kgf)		300 (2942 N)	340 (3334 N)	275 (2697 N)
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno

25 **Ejemplos 4 a 8**

Se fabricaron composiciones y comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1 empleando las formulaciones mencionadas en la tabla 2, excepto que se empleó eritritol en lugar de sorbitol. Se midió el tiempo de disgregación oral (n = 6) de los comprimidos resultantes. El resultado se muestra en la tabla 2.

Tabla 2

		Ejemplos				
		4	5	6	7	8
Proporción en peso de manitol/eritritol		93/7	91/9	90/10	89/11	86/14
Formulación	Manitol	260	255	252	250	240
	Eritritol	20	25	28	30	40
	Celulosa cristalina	60	60	60	60	60
	Crospovidona	32	32	32	32	32
	Aluminometasilicato de Mg	28	28	28	28	28
	Total	400	400	400	400	400
Pico endotérmico de los sacáridos en la composición (°C)		161	161	160	160	159
Disminución del pico endotérmico (°C)		7	7	8	8	9
Tiempo de disgregación oral (s)		20	16	16	19	17
Presión de formación de comprimidos (kgf)		275 (2697 N)	260 (2550 N)	260 (2550 N)	265 (2599 N)	245 (2403 N)
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

A partir de los resultados de la tabla 1 y la tabla 2, se advierte que las composiciones en las que la disminución del pico endotérmico de los sacáridos en la composición se encuentra en un intervalo de no más de 10 °C muestran una excelente disgregación en la cavidad oral. Las proporciones en peso de manitol/sorbitol en estos casos fueron de 95 a 85/5 a 15.

5

#### Ejemplos 9 a 14

Se fabricaron composiciones y comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1 empleando las formulaciones mencionadas en la tabla 3, excepto que los sacáridos se cambiaron por lactosa, trehalosa, maltosa, glucosa, sacarosa y maltitol. Se midió el tiempo de disgregación oral (n = 6) de los comprimidos resultantes. El resultado se muestra en la tabla 3. La proporción en peso de manitol/sacárido en la composición fue de 90/10.

10

Tabla 3

		Ejemplos					
		9	10	11	12	13	14
Proporción en peso de manitol/sacárido específico		90/10	90/10	90/10	90/10	90/10	90/10
Formulación	Manitol	252	252	252	252	252	252
	Lactosa	28					
	Trehalosa		28				
	Maltosa			28			
	Glucosa				28		
	Sacarosa					28	
	Maltitol						28
	Celulosa cristalina	60	60	60	60	60	60

	Crospovidona	32	32	32	32	32	32
	Aluminometasilicato de Mg	28	28	28	28	28	28
	Total	400	400	400	400	400	400
Pico endotérmico de los sacáridos en la composición (°C)		163	166	165	164	165	166
Disminución del pico endotérmico (°C)		5	2	3	4	3	2
Tiempo de disgregación oral (s)		15	17	17	15	18	16
Presión de formación de comprimidos (kgf)		310 (3040 N)	315 (3089 N)	320 (3138 N)	360 (3530 N)	370 (3628 N)	320 (3138 N)
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

**Ejemplos 15 a 18**

5 Se fabricaron composiciones y comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1 empleando las formulaciones mencionadas en la tabla 4, excepto que se emplearon manitol y lactosa como los sacáridos y se usó hidrotalcita sintética, bifosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio o talco en lugar de aluminometasilicato de magnesio. Se midió el tiempo de disgregación oral (n = 6) de los comprimidos resultantes. El resultado se muestra en la tabla 4. La proporción en peso de manitol/sacárido en la composición fue de 90/10.

Tabla 4

		Ejemplos			
		15	16	17	18
Proporción en peso de manitol/lactosa		90/10	90/10	90/10	90/10
Formulación	Manitol	252	252	252	252
	Lactosa	28	28	28	28
	Celulosa cristalina	60	72	68	68
	Crospovidona	32	32	32	32
	Hidrotalcita sintética	28			
	Bifosfato de calcio, anhidro		16		
	Carbonato de calcio precipitado			20	
	Talco				20
	Total	400	400	400	400
Pico endotérmico de los sacáridos en la composición (°C)		164	164	164	164
Disminución del pico endotérmico (°C)		4	4	4	4
Tiempo de disgregación oral (s)		17	14	14	18
Presión de formación de comprimidos (kgf)		300 (2942 N)	340 (3334 N)	350 (3432 N)	345 (3383 N)
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

**Ejemplos 19 a 21**

10 Se fabricaron composiciones y comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1 empleando las formulaciones mencionadas en la tabla 5, excepto que se emplearon manitol y lactosa como los sacáridos, se usó aluminometasilicato de magnesio como excipiente inorgánico y se utilizó celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja tasa de sustitución (L-HPC), crospovidona o croscarmelosa como agente disgregante. Se midió el tiempo de

disgregación oral (n = 6) de los comprimidos resultantes. El resultado se muestra en la tabla 5. La proporción en peso de manitol/sacárido en la composición fue de 90/10.

Tabla 5

		Ejemplos		
		19	20	21
Proporción en peso de manitol/lactosa		90/10	90/10	90/10
Formulación	Manitol	252	252	252
	Lactosa	28	28	28
	Aluminometasilicato de Mg	28	28	28
	Celulosa cristalina	60	60	60
	L-HPC	32	16	
	Crospovidona		16	
	Croscarmelosa sodio			32
	Total	400	400	400
Pico endotérmico de los sacáridos en la composición (°C)		165	165	165
Disminución del pico endotérmico (°C)		3	3	3
Tiempo de disgregación oral (s)		19	14	19
Presión de formación de comprimidos (kgf)		300 (2942 N)	300 (2942 N)	310 (3040 N)
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno

## 5 Ejemplo 22

Después de disolver completamente 40 g de sorbitol en 600 g de agua, se añadieron 240 g de manitol para dispersarlos homogéneamente y la mezcla se agitó un rato. Después de esto se añadieron 32 g de crospovidona, 60 g de celulosa cristalina y 28 g de aluminometasilicato de magnesio y se dispersaron homogéneamente empleando un dispositivo de dispersión de tipo húmedo (My Colloider KM; fabricado por Tokushu Kikakogyo). La dispersión resultante se granuló empleando un dispositivo de secado por pulverización (L-8; fabricado por Okawahara Kakoki) para obtener una composición 1. Según la composición que aparece en la tabla 6, se mezcló la composición 1 resultante, el ácido ascórbico como ingrediente farmacológicamente activo y el estearato de magnesio como componente capaz de emplearse como medicamento y se formaron comprimidos empleando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (con un troquel de 8 mm de diámetro con una esquina plana) para obtener comprimidos con un peso cada uno de 200 mg y una dureza de 3,5 kg. El tiempo de disgregación oral de los comprimidos resultantes y la aparición de obstáculos durante la formación de los comprimidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

Formulación	Gránulo 1	268,5	223,5	163,5
	Ácido L-ascórbico	30	75	135
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
Presión de formación de comprimidos (kgf)		305	420	680
Dureza de los comprimidos (kg)		3,4	3,5	3,5
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tiempo de disgregación oral (s)		15	16	20

**Ejemplo 23**

Se fabricaron comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 22, excepto que se empleó el acetaminofeno en lugar del ácido L-ascórbico. El tiempo de disgregación oral de los comprimidos resultantes y la aparición de obstáculos durante la formación de los comprimidos se muestran en la tabla 7.

5 Tabla 7

Formulación	Gránulo 1	268,5	238,5	178,5
	Acetaminofeno	40	60	120
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
Presión de formación de comprimidos (kgf)		300	405	650
Dureza de los comprimidos (kg)		3,6	3,6	3,5
Problemas durante la formación de comprimidos		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tiempo de disgregación oral (s)		15	14	20

**Aplicabilidad industrial**

10 Los comprimidos obtenidos a partir de la composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral según la presente invención se caracterizan porque pueden reducir significativamente el tiempo de disgregación oral, aunque tienen mayor dureza comparados con los comprimidos de disgregación rápida de la técnica anterior. Por tanto, los comprimidos de la presente invención obtenidos añadiendo el ingrediente farmacológicamente activo a la presente composición son adecuados para medicamentos para los cuales se requiere una excelente propiedad de disgregación en la cavidad oral. Pueden producirse comprimidos obtenidos empleando la composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la invención después de mezclar la presente composición, 15 el ingrediente farmacológicamente activo y el componente que no deteriora la propiedad de disgregación por medio de un método sencillo con un moldeado por compresión en seco.

20 Con la composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral de la presente invención pueden obtenerse comprimidos que muestran una propiedad de disgregación en la cavidad oral especialmente excelente y la composición puede emplearse de modo adecuado para comprimidos en los que se requiere una propiedad de disgregación rápida en la cavidad oral.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una composición para comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral según la presente invención, que se caracteriza porque comprende los componentes (a) a (c) de tal manera que:
- 5 (a) los sacáridos que consisten en una combinación de manitol y uno o más de otros sacáridos seleccionados de sorbitol, eritritol, maltitol, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, trehalosa, paratinita y paratinosa, están en 40 a 90 partes en peso;
- (b) un excipiente inorgánico que tiene un diámetro promedio de poro de 100 nm o menor y que se selecciona de compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables que contienen cualquiera de aluminio, magnesio y calcio, está en 1 a 30 partes en peso; y
- 10 (c) un agente disgregante está en 5 a 40 partes en peso, con la condición de que la cantidad total de componentes (a), (b) y (c) sea de 100 partes en peso, en la que:
- el manitol y otro u otros sacáridos forman una dispersión sólida, y el excipiente inorgánico y el agente disgregante están dispersados homogéneamente en la dispersión sólida,
- la proporción en peso de manitol al otro u otros sacáridos es de 98 a 67:2 a 33, y en la que:
- 15 dicha composición se obtiene mediante el secado por pulverización de una disolución acuosa o una dispersión acuosa que comprende los sacáridos, el agente disgregante y el excipiente inorgánico.
- 2.- La composición según la reivindicación 1, en la que:
- (a) los sacáridos están en 50 a 80 partes en peso;
- (b) el excipiente inorgánico está en 2 a 15 partes en peso; y
- 20 (c) el agente disgregante está en 10 a 35 partes en peso.
- 3.- La composición según la reivindicación 1, en la que:
- (a) los sacáridos están en 65 a 80 partes en peso;
- (b) el excipiente inorgánico está en 3 a 10 partes en peso; y
- (c) el agente disgregante está en 17 a 34 partes en peso.
- 25 4.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la proporción en peso de manitol al otro u otros sacáridos es de 96 a 81:4 a 19.
- 5.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el excipiente inorgánico se selecciona de aluminometasilicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, hidrotalcita sintética, silicato de calcio, bifosfato de calcio, carbonato de calcio, talco y gel de óxido de aluminio seco.
- 30 6.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente disgregante tiene un diámetro promedio de partícula de 60 µm o menor, y se selecciona de crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja tasa de sustitución, celulosa cristalina y croscarmelosa sodio.
- 7.- La composición según la reivindicación 6, en la que están contenidos uno o más agentes disgregantes que tienen un diámetro promedio de partícula de 20 µm o menor.
- 35 8.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el agente disgregante es crospovidona que tiene un diámetro promedio de partícula de 20 µm o menor, y celulosa cristalina que tiene un diámetro promedio de partícula de 40 µm o menor.
- 9.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene de 5 a 13 partes en peso de crospovidona, y de 12 a 21 partes en peso de celulosa cristalina como agente disgregante.
- 40 10.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se obtiene mediante el secado por pulverización de la dispersión obtenida disolviendo o dispersando con anterioridad el manitol y otro u otros sacáridos en un medio acuoso y después dispersando homogéneamente el agente disgregante y el excipiente inorgánico.
- 11.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene además de 0,01 a 100 partes en peso de un ingrediente farmacológicamente activo y/o de 0,01 a 1000 partes en peso de un componente que no deteriora una propiedad de disgregación, basado en 100 partes en peso de la cantidad total de los sacáridos, el excipiente inorgánico y el agente disgregante,
- 45

seleccionándose el componente que no deteriora una propiedad de disgregación del grupo que consiste en un excipiente, tensioactivo, ligante, lubricante, acidificante, agente espumante, edulcorante, aroma, agente colorante, estabilizante, corrector y agente aromatizante.

- 5 12.- Un comprimido de disgregación rápida en la cavidad oral preparado empleando la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende de 0,01 a 100 partes en peso de un ingrediente farmacológicamente activo y/o de 0,01 a 1000 partes en peso de un componente que no deteriora una propiedad de disgregación, basado en 100 partes en peso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

- 10 seleccionándose el componente que no deteriora una propiedad de disgregación del grupo que consiste en un excipiente, tensioactivo, ligante, lubricante, acidificante, agente espumante, edulcorante, aroma, agente colorante, estabilizante, corrector y agente aromatizante.