



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 820**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/11** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03727870 .2**  
86 Fecha de presentación : **07.05.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1501534**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Desmopresina en una forma de dosificación orodispersable.**

30 Prioridad: **07.05.2002 GB 0210397**  
**20.09.2002 WO PCT/IB02/04036**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**

73 Titular/es: **Ferring B.V.**  
**Polaris Avenue 144**  
**2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es: **Nilsson, Anders;**  
**Lindner, Hans y**  
**Wittendorff, Jensen, Jorgen**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 266 820 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).

# ES 2 266 820 T3

## DESCRIPCIÓN

Desmopresina en una forma de dosificación orodispersable.

5 Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, a los métodos para prepararlas y a su uso en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades en mamíferos, particularmente en seres humanos.

10 La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina, DDAVP) es un análogo de la vasopresina que tiene una elevada actividad anti-diurética. Está disponible comercialmente como sal de acetato bajo la forma de comprimidos y como pulverizador nasal, y se receta comúnmente para posponer la micción y para tratar la incontinencia, la enuresis nocturna primaria (PNE) y la nocturia, entre otras indicaciones, incluyendo diabetes insípida central.

15 Si bien existen formulaciones de desmopresina que satisfacen las necesidades de los pacientes, aún existe la necesidad de mejoras. Los pacientes prefieren comúnmente los comprimidos, ya que son fáciles de usar, son discretas y con ellas es más fácil lograr una administración correcta. Sin embargo, generalmente es necesario tomar los comprimidos con un vaso de agua u otra bebida, lo cual es un problema, ya que es necesario limitar la ingesta de líquidos en relación con el tratamiento con desmopresina, y el mensaje al paciente es mucho más claro cuando no hay ingesta alguna de agua. Además, la biodisponibilidad de la desmopresina cuando se ingiere mediante un comprimido es de aproximadamente del 0,1%, en comparación con una inyección intravenosa, una cifra que claramente da lugar a mejoras.

20 La administración intranasal conduce a una mayor biodisponibilidad, pero es menos preferida por los pacientes. Además, la administración intranasal puede afectar adversamente a los cilios, de modo que los virus y las bacterias podrían pasar más fácilmente hacia la mucosa.

25 Se han propuesto previamente formulaciones sublinguales de desmopresina. Grossman *et al.*, *Br. Med. J.* 1215 (17 de mayo de 1980) informaron acerca de la administración de desmopresina en una pastilla sublingual de composición no especificada. El mismo año, *Laczi et al.*, *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.* 18 (12) 63-68 (1980) informaron sobre la administración de 30 µg desmopresina en comprimidos sublinguales de 200 mg que contenían sacarosa, almidón de patata, estearina, etanol (como alcohol rectificado), gelatina blanca, agua destilada y cacao en polvo. Sin embargo, en el documento WO-A-8502119 se establece:

30 El denominado comprimido sublingual también es objetable, ya que requiere de un tiempo de disolución relativamente prolongado y depende de la secreción de saliva del paciente. [documento WO-A-8502119, página 2, líneas 4-6]

35 Fjellestad-Paulsen *et al.*, *Clin. Endocrinol.* 38 177-82 (1993) administraron una formulación de pulverizador líquido nasal de desmopresina por vía sublingual, que evitó los problemas antes indicados para el comprimido sublingual. Sin embargo, los autores informaron que, después de la administración sublingual del líquido, no se halló desmopresina detectable en sangre.

40 El documento US-A-4 764 378 describe formas farmacéuticas orales para la administración transmucosa de los fármacos.

45 El documento EP-A-0 517 211 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido fisiológicamente activo y una combinación de un ácido orgánico y un éster de sacarosa de ácido graso como un agente que potencia la absorción.

50 El documento WO 00/59423 se refiere a un método para la administración transmucosa oral de principios activos a la cavidad oral utilizando un dispositivo mucoadhesivo.

55 El documento WO 00/61117 describe una composición farmacéutica que comprende gelatina de pescado como vehículo y un principio activo, en la que la composición es una forma farmacéutica de dispersión rápida diseñada para liberar el principio activo rápidamente en contacto con un líquido.

El documento US-A-5 849 322 describe una composición para la administración transmucosa de un fármaco a la cavidad oral mediante un dispositivo adhesivo que pone en contacto y está en relación de transferencia del fármaco con un tejido mucoso de la cavidad oral.

60 Ahora se ha descubierto que la desmopresina puede administrarse como una forma farmacéutica sólida orodispersable que proporciona una biodisponibilidad mejorada, en comparación con los comprimidos orales convencionales de desmopresina.

65 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica orodispersable de acetato de desmopresina que se disgrega en la boca en el plazo de 10 segundos.

La formulación será normalmente sólida. Se dispersa rápidamente en la boca en el plazo de 10, 5, 2 segundos, o incluso en 1 segundo, en orden creciente de preferencia. Dichas formulaciones se denominan "orodispersables".

## ES 2 266 820 T3

La formulación comprenderá normalmente un vehículo adecuado para este propósito, que será farmacéuticamente aceptable (o veterinariamente aceptable, en el caso de la administración a animales no humanos).

5 La dosificación diaria de desmopresina, medida como base libre, será generalmente de desde 0,5 ó 1  $\mu\text{g}$  hasta 1 mg, por forma farmacéutica. En un intervalo preferido de dosificación, la dosificación variará normalmente desde 2  $\mu\text{g}$  hasta 800  $\mu\text{g}$  por forma farmacéutica, y preferiblemente desde 10  $\mu\text{g}$  hasta 600  $\mu\text{g}$ . Se contemplan específicamente también dosis relativas bajas, por ejemplo, de desde 0,5  $\mu\text{g}$  hasta 75  $\mu\text{g}$ , preferiblemente de 0,5 ó 1  $\mu\text{g}$  a 50  $\mu\text{g}$ . Cuando se administra una forma farmacéutica por día, como es usual para la PNE y la nocturia, esta será normalmente la dosis por forma farmacéutica. Cuando la dosis diaria se administra en dos o más dosificaciones, como es normalmente el caso para la diabetes insípida central, la cantidad de principio activo por forma farmacéutica se reduce en consecuencia.

También pueden estar presentes otros principios activos, sean péptidos o no.

15 Las formas de dosificación de la presente invención están adaptadas para suministrar el principio activo a la cavidad oral. El principio activo puede absorberse a través de la mucosa sublingual y/o, de otro modo, a través de la cavidad oral (por ejemplo, a través de la mucosa oral y/o gingival) y/o desde el tracto gastrointestinal para la distribución sistémica.

20 Se conoce una variedad de formulaciones que son adecuadas para administrar otros principios activos, de modo que se absorban en la cavidad oral. Tales formulaciones pueden ser útiles en la presente invención. Entre ellas, están las formulaciones o preparaciones sólidas que se disgregan en forma intrabucal, que comprenden el principio activo, un azúcar que comprende lactosa y/o manitol, y del 0,12 al 1,2% p/p, basándose en los componentes sólidos, de agar, y que tienen una densidad de 400 mg/ml a 1000 mg/ml, y tienen una fuerza suficiente como para resistir la manipulación, que en la práctica puede significar una fuerza suficiente para resistir la extracción de un envase de blister sin disgregarse. Tales formulaciones, y cómo prepararlas, se describen en el documento US-A-5466464, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales.

25 En esta realización de la invención, puede usarse el azúcar en la formulación en una cantidad de al menos el 50% p/p, preferiblemente el 80% p/p o más, más preferiblemente el 90% p/p o más, basándose en los componentes sólidos totales, aunque puede variar dependiendo de la calidad y la cantidad de principio activo que se va a utilizar.

30 Aunque los tipos de agar no están particularmente limitados, pueden usarse preferiblemente los indicados en la Farmacopea Japonesa. Ejemplos de agar indicados incluyen los agar en polvo PS-7 y PS-8 (fabricados por Ina Shokuhin).

35 Puede usarse el agar en una cantidad de desde el 0,12 hasta el 1,2% p/p, preferiblemente desde el 0,2 hasta el 0,4% p/p, basándose en los componentes sólidos.

40 Con el fin de producir una formulación según esta realización de la presente invención, se suspende un azúcar que comprende lactosa y/o manitol en una disolución acuosa de agar, se la coloca en un molde, se solidifica en una forma semejante a gelatina y luego se seca. La disolución acuosa de agar puede tener una concentración de desde el 0,3 hasta el 2,0%, preferiblemente desde el 0,3 hasta el 0,8%. La disolución acuosa de agar puede usarse en una cantidad tal que la razón de mezclado de agar basándose en los componentes sólidos llega a ser del 0,12 al 1,2% p/p, pero preferiblemente del 40 al 60% p/p de disolución de agar, basándose en los componentes sólidos.

45 Otras formulaciones conocidas para la administración principios activos para su absorción desde la cavidad oral, son las formas farmacéuticas que se describen en los documentos US-A-6024981 y US-A-6221392. Son formas farmacéuticas duras, comprimidas, de disolución rápida, adaptadas para una dosificación oral directa, que comprenden: un principio activo y una matriz que incluye un filtro de compresión indirecta y un lubricante, estando dicha forma farmacéutica adaptada para disolverse rápidamente en la boca de un paciente y así liberar dicho principio activo, y que tiene una friabilidad de aproximadamente el 2% o menos cuando se la evalúa según la U.S.P., teniendo opcionalmente dicha forma farmacéutica una dureza de al menos aproximadamente 15 Newtons (N), preferiblemente desde 15 - 50 N. Los documentos US-A-6024981 y US-A-6221392 describen más detalles y características de estas formas farmacéuticas y cómo prepararlas.

50 En una formulación particularmente preferida según esta realización de la presente invención, se proporciona un comprimido duro, sometido a compresión, de disolución rápida, para dosificar por vía oral directa. El comprimido incluye partículas preparadas a partir de un principio activo y un material protector. Estas partículas se proporcionan en una cantidad de entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 75% en peso, basándose en el peso del comprimido. El comprimido incluye también una matriz preparada a partir de una carga de compresión indirecta, un agente de drenaje y un lubricante hidrófobo. La matriz del comprimido comprende al menos aproximadamente el 60% de componentes rápidamente solubles en agua, basándose en el peso total del material de la matriz. El comprimido tiene una dureza de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 Newtons, una friabilidad de menos del 2%, cuando se mide según la U.S.P., y está adaptado para disolverse espontáneamente en la boca de un paciente en menos de aproximadamente 60 segundos, para liberar así dichas partículas, y puede almacenarse a granel.

65 Puede usarse un azúcar en granos finos o en polvo, conocido como un azúcar de compresión indirecta, como carga en la matriz de esta realización de la presente invención. Este material, en parte debido a su composición química y en

## ES 2 266 820 T3

parte debido a su pequeño tamaño de partícula, se disolverá fácilmente en la boca, en cuestión de segundos, una vez que se humedezca con saliva. Esto no sólo significa que puede contribuir a la velocidad a la cual se disolverá la forma farmacéutica, sino que también significa que, mientras que el paciente mantenga la forma farmacéutica disolviéndose en su boca, la carga no contribuirá a una textura “polvorienta” o “arenosa”, afectando en forma adversa a la sensación organoléptica al tomar la forma farmacéutica. Por el contrario, las versiones de compresión directa del mismo azúcar normalmente se granulan y se tratan para volverlas más grandes y adecuadas para su compactación. Si bien estos azúcares son solubles en agua, no pueden solubilizarse de una forma suficientemente rápida. Como resultado, pueden contribuir a la textura polvorienta o arenosa de la forma farmacéutica a medida que se disuelve. El tiempo de disolución en la boca puede medirse observando el tiempo de disolución del comprimido en agua a aproximadamente 37°C. Se sumerge el comprimido en agua sin agitación forzosa o con agitación mínima. El tiempo de disolución es el tiempo que transcurre desde la inmersión hasta la disolución sustancialmente completa de los componentes fácilmente solubles en agua del comprimido, determinada mediante observación visual.

Los materiales de carga particularmente preferidos según la presente invención son los azúcares de compresión indirecta y los alcoholes de azúcares que satisfacen las especificaciones descritas previamente. Tales azúcares y alcoholes de azúcares incluyen, sin limitaciones, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa. Por supuesto, la dextrosa, por ejemplo, puede existir como un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que ha sido modificado para incrementar su compresibilidad, o un azúcar de compresión indirecta.

En general, el equilibrio de la formulación puede estar constituido por la matriz. Por consiguiente, el porcentaje de la carga puede aproximarse al 100%. Sin embargo, la cantidad de carga de compresión indirecta útil según la presente invención oscila desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 95%, preferiblemente entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 95%, y más preferiblemente desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 95%.

La cantidad de lubricante usado puede variar generalmente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 2,5% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente el 1,5 hasta aproximadamente el 2% en peso. Los lubricantes hidrófobos útiles según la presente invención incluyen estearatos alcalinos, ácido esteárico, aceites minerales y vegetales, behemato de glicerilo y estearilfumarato de sodio. Pueden usarse también lubricantes hidrófilos.

Los materiales protectores útiles según esta realización de la presente invención pueden incluir cualquiera de los polímeros usados convencionalmente en la formación de micropartículas, micropartículas tipo matriz y microcápsulas. Entre éstos se hallan los materiales celulósicos, tales como la celulosa que se produce en la naturaleza y los derivados sintéticos de celulosa; polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. Otros polímeros simples incluyen materiales proteicos tales como gelatina, polipéptidos, gomas laca y ceras naturales y sintéticas. Los polímeros protectores pueden incluir también etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y un material de resina acrílica comercializado con la marca registrada EUDRAGIT, por Rhone Pharma GmbH de Weiterstadt, Alemania.

Además de los componentes descriptos previamente, la matriz puede incluir también agentes de drenaje, disgregantes no efervescentes y disgregantes efervescentes. Los agentes de drenaje son composiciones que pueden capturar agua en la forma farmacéutica. Ayudan a transportar la humedad hacia el interior de la forma farmacéutica. De esta forma, la forma farmacéutica puede disolverse desde el interior, así como desde el exterior.

Cualquier sustancia química que pueda funcionar como transporte de humedad, tal como se describió previamente, puede considerarse como agente de drenaje. Los agentes de drenaje incluyen una cantidad de agentes de disgregación tradicionales no efervescentes. Estos incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (AVICEL PH 200, AVICEL PH 101), Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica) y PVP-XL (una polivinilpirrolidina reticulada); almidones y almidones modificados, polímeros y gomas tales como goma arábiga y goma xantano. Pueden usarse también hidroxialquilcelulosas, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, así como compuestos tales como carbopol.

El intervalo convencional de agentes disgregantes no efervescentes usados en los comprimidos convencionales puede ser de hasta el 20%. Sin embargo, en general, la cantidad de agente disgregante usado oscila desde entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 5%, según el Manual de Excipientes Farmacéuticos.

Según esta realización de la presente invención, la cantidad de agentes de drenaje usados puede oscilar desde entre el 2 hasta aproximadamente el 12%, y preferiblemente desde entre el 2 hasta aproximadamente el 5%.

Por supuesto, también es posible incluir disgregantes no efervescentes que no puedan actuar para drenar la humedad, si se desea. En cualquier caso, es preferible usar disgregantes no efervescentes rápidamente solubles en agua o agentes de drenaje, y/o minimizar el uso de agentes de drenaje o disgregantes no efervescentes generalmente insolubles en agua. Los elementos solubles que no se disuelven en forma rápida y no se solubilizan en agua rápidamente, si se utilizan en cantidad suficiente, pueden afectar en forma adversa a las propiedades organolépticas de los comprimidos, a medida que se disuelven en la boca y, por lo tanto, deben ser minimizarse. Por supuesto, los agentes de drenaje o los disgregantes no efervescentes que son rápidamente solubles en agua, tal como se trata en el presente documento, pueden usarse en mayor cantidad y no contribuirán a la textura polvorienta de la formulación durante la disolución. Los agentes de drenaje según la presente invención incluyen PVP reticulada, aunque las cantidades de ésta deben controlarse, ya que no es rápidamente soluble en agua.

## ES 2 266 820 T3

Además, puede ser deseable usar un agente asociado efervescente, en combinación con los otros componentes indicados, para mejorar el perfil de disgregación, las propiedades organolépticas del material, y similares. Preferiblemente, el agente asociado efervescente se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 50%, y más preferiblemente, entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 15% en peso, basándose en el peso del comprimido terminado. Se prefiere particularmente que se proporcione suficiente material efervescente, como para que el gas que se desarrolle ocupe menos 30 cm al exponerse a un entorno acuoso.

El término “agente asociado efervescente” incluye compuestos que desarrollan gas. El agente asociado efervescente preferido desarrolla gas por medio de una reacción química que tiene lugar al exponerse el agente asociado de disgregación efervescente al agua y/o la saliva en la boca. Esta reacción es lo más frecuentemente el resultado de una fuente de ácido soluble y un monohidrógenocarbonato alcalino y otra fuente de carbonato. La reacción de estos dos compuestos generales produce gas dióxido de carbono, al ponerse en contacto con el agua o la saliva. Tales materiales activados por el agua deben mantenerse en un estado generalmente anhidro y con poca o ninguna humedad absorbida, o en una forma estable hidratada, ya que su exposición al agua disgregará prematuramente el comprimido. Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano, y generalmente puede incluir ácidos alimenticios, antiácidos de hidrita y ácidos, tales como, por ejemplo, cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico y succínico. Las fuentes de carbonato incluyen sal de bicarbonato y carbonato sólidas secas, tales como, preferiblemente, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio, y similares. Los reactivos que desarrollan oxígeno y otros gases, y que son seguros para el consumo humano, también están incluidos.

En el caso de las comprimidos solubles por vía oral según la presente invención, se prefiere que tanto la cantidad como el tipo de agente de disgregación, ya sea efervescente o no efervescente, o la combinación de los mismos, se proporcione en forma suficiente en una cantidad controlada, de modo que el comprimido proporcione una sensación organoléptica agradable en la boca del paciente. En algunos casos, el paciente debe poder percibir una sensación distinguible de efervescencia o burbujeo a medida que el comprimido se disgrega en la boca. En general, la cantidad total de agentes de drenaje, disgregantes no efervescentes y disgregantes efervescentes debe oscilar desde el 0 - 50%. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que las formulaciones de la presente invención se disolverán rápidamente y, por lo tanto, la necesidad de agentes disgregantes será mínima. Tal como se ilustra en los ejemplos, puede obtenerse la dureza, la friabilidad y los tiempos de disolución apropiados sin disgregantes efervescentes o grandes cantidades de agentes de drenaje.

El uso de una carga de compresión indirecta elimina la necesidad de muchas etapas convencionales de tratamiento, tales como granulación, y/o la necesidad de adquirir cargas granuladas previamente y compresibles, más costosas. Al mismo tiempo, la forma farmacéutica resultante es un equilibrio de rendimiento y estabilidad. Es suficientemente robusta como para producirse convencionalmente usando compresión directa. Es suficientemente robusta como para almacenarse o envasarse a granel. Aún así, se disuelve rápidamente en la boca, al tiempo que minimiza la sensación poco agradable de los comprimidos de disgregación convencionales en la mayor medida posible.

Las formulaciones según esta realización de la invención pueden prepararse usando un método que incluye las etapas de:

(a) formar una mezcla que incluye un principio activo y una matriz que incluye una carga de compresión indirecta y un lubricante;

(b) comprimir la mezcla para formar una pluralidad de formas farmacéuticas duras, sometidas a compresión, de rápida disgregación, que incluyen el principio activo, distribuidas en la matriz de disolución oral; y opcionalmente

(c) almacenar las formas farmacéuticas a granel antes de envasarlas.

En una realización preferida, las formas de dosificación farmacéuticas se envasan luego en una luz de un envase, de modo que haya al menos una por envase. En una realización particularmente preferida, las formas de dosificación farmacéuticas se envasan luego en una luz de un envase, de modo que haya más de una por envase. La compresión directa es el método preferido para preparar las formas farmacéuticas.

Otras formulaciones conocidas para administrar principios activos de modo que se absorban en la cavidad oral son las formas farmacéuticas que se describen en el documento US-A-6200604, que comprenden un medicamento de administración oral, en combinación con un agente efervescente usado como potenciador de la penetración para influir en la permeabilidad del medicamento a través de la mucosa bucal, sublingual y gingival. En el contexto de la presente invención, el medicamento es desmopresina, que se administra en algunas realizaciones a través de la mucosa sublingual. En las formulaciones de esta realización de la invención, pueden usarse agentes efervescentes solos o en combinación con otros potenciadores de la penetración, lo que conduce a un incremento en la velocidad y el grado de la absorción oral de un fármaco activo.

Las formulaciones o formas de dosificación farmacéuticas según esta realización de la invención deben incluir una cantidad de un agente efervescente eficaz para ayudar en la penetración del fármaco a través de la mucosa oral. Preferiblemente, el agente efervescente se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 95% en peso, basándose en el peso del comprimido terminado, y más preferiblemente en una cantidad de

entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 80% en peso. Se prefiere particularmente que se proporcione suficiente material efervescente, de modo que el gas desarrollado sea superior a aproximadamente 5 cm<sup>3</sup>, pero inferior a aproximadamente 30 cm<sup>3</sup>, al exponer el comprimido a un entorno acuoso.

5 El término “agente efervescente” incluye compuestos que desarrollan gas. Los agentes efervescentes preferidos desarrollan gas por medio de una reacción química que tiene lugar al exponer el agente efervescente (un agente asociado efervescente) al agua y/o la saliva en la boca. Esta reacción es lo más frecuentemente el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y una fuente de dióxido de carbono, tal como un carbonato o bicarbonato alcalino. La reacción de estos dos compuestos generales produce dióxido de carbono gaseoso al ponerse en contacto con agua o saliva. Tales materiales activados por agua deben mantenerse en un estado generalmente anhidro, y con poco o nada de humedad o en una forma hidratada estable, ya que la exposición al agua disgregaría permanentemente el comprimido. Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano, y puede incluir generalmente ácidos alimenticios, antiácidos de hidrita y ácido, tales como, por ejemplo, cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico y succínico. Las fuentes de carbonato incluyen sal de bicarbonato y carbonato sólidas y secas, tales como, preferiblemente, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio, y similares. Los reactivos que desarrollan oxígeno y otros gases, y que son seguros para el consumo humano, también están incluidos.

20 El(los) agente(s) efervescente(s) útil(es) en esta realización de la presente invención no se basan siempre en una reacción que forma dióxido de carbono. Los reactivos que desarrollan oxígeno u otros gases y son seguros para el consumo humano también están considerados dentro del alcance de la presente invención. Cuando el agente efervescente incluye dos componentes que reaccionan entre sí, tales como una fuente de ácido y una fuente de carbonato, se prefiere que ambos componentes reaccionen por completo. Por tanto, se prefiere una razón equivalente de componentes que proporcione equivalentes iguales. Por ejemplo, si el ácido usado es diprótico, entonces debe usarse el doble de la cantidad de una base monorreactiva de carbonato, o una cantidad igual de una base dirreactiva, para completar la neutralización que se va a realizar. Sin embargo, en otras realizaciones de la presente invención, la cantidad de fuente de ácido o carbonato puede exceder de la cantidad del otro componente. Esto puede ser útil para mejorar el sabor y/o el rendimiento de un comprimido que contiene un sobrante de cualquier componente. En este caso, es aceptable que quede sin reaccionar una cantidad adicional de cualquiera de los componentes.

30 Tales formas de dosificación farmacéuticas pueden incluir también una sustancia para ajustar el pH en cantidades adicionales a las requeridas para la efervescencia. Para los fármacos que son débilmente ácidos o débilmente básicos, el pH del entorno acuoso puede influir sobre las concentraciones relativas de las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco en la disolución, según la ecuación de Henderson-Hasselbach. El pH de las disoluciones en las que se ha disuelto un agente asociado efervescente es levemente ácido debido a la evolución de dióxido de carbono. El pH del entorno local, por ejemplo, la saliva en contacto inmediato con el comprimido y cualquier fármaco que puede disolverse en ella, puede ajustarse incorporando en el comprimido sustancias para ajustar el pH que permitan controlar las partes relativas de las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco. De esta forma, las presentes formas farmacéuticas pueden optimizarse para cada fármaco específico. Si se sabe o se sospecha que el fármaco no ionizado se absorbe a través de la membrana celular (absorción transcelular), sería preferible modificar el pH del entorno local (dentro de los límites tolerables por el sujeto) hasta obtener un nivel que favoreciera la forma no ionizada del fármaco. Del mismo modo, si la forma ionizada fuera la que se disolviera más fácilmente, el entorno local debe favorecer la ionización.

45 La solubilidad acuosa del fármaco no debe comprometerse preferiblemente por la sustancia efervescente y de ajuste de pH, de modo que las formas farmacéuticas permitan que haya una concentración suficiente de fármaco presente en forma no ionizada. Entonces, el porcentaje de sustancia para ajustar el pH y/o efervescente debe ajustarse dependiendo del fármaco.

50 Las sustancias adecuadas de ajuste de pH para usar en la presente invención incluyen cualquier ácido débil o base débil en cantidades adicionales a las requeridas para la efervescencia o, preferiblemente, a cualquier sistema tampón que no sea perjudicial para la mucosa oral. Las sustancias de ajuste de pH adecuadas para usar en la presente invención incluyen, sin limitaciones, cualquiera de los ácidos o bases mencionados previamente como compuestos efervescentes, hidrógenofosfato de disodio, dihidrógenofosfato de sodio y la sal equivalente de potasio.

55 La forma de dosificación farmacéutica de esta realización de la invención incluye preferiblemente uno o más componentes adicionales para mejorar la absorción del componente farmacéutico a través de la mucosa oral y para mejorar el perfil de disgregación y las propiedades organolépticas de la forma de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, puede mejorarse el área de contacto entre la forma farmacéutica y la mucosa oral, y el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en la cavidad oral can, incluyendo un polímero bioadhesivo en este sistema de administración de fármacos. Véase, por ejemplo, Mechanistic Studies on Effervescent-Induced Permeability Enhancement de Jonathan Eichman (1997), que se incorpora a modo de referencia en el presente documento. La efervescencia, debido a sus propiedades de disgregación de la mucosa, incrementaría también el tiempo de residencia del bioadhesivo, aumentando así el tiempo de residencia para absorber la fármaco. Los ejemplos no limitativos de bioadhesivos usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, Carbopol 934 P, Na CMC, Methocel, Polycarbophil (Noveon AA-1), HPMC, alginato de Na, hialuronato de Na y otros bioadhesivos naturales o sintéticos.

## ES 2 266 820 T3

Además de los agentes que producen efervescencia, una forma farmacéutica según esta realización de la presente invención puede incluir también agentes de disgregación adecuados no efervescentes. Los ejemplos no limitativos de agentes de disgregación no efervescentes incluyen: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidones, almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados a partir del mismo, edulcorantes, arcillas, tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, goma guar, semilla de algarroba, goma karaya, pectina y tragacanto. Los disgregantes pueden comprender hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, y preferiblemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 10% del peso total de la composición.

Además de las partículas según esta realización de la presente invención, las formas farmacéuticas pueden incluir también componentes deslizantes, lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes. Puede usarse cualquier componente edulcorante o saborizante. Pueden usarse también combinaciones de componentes edulcorantes, saborizantes o edulcorantes y saborizantes.

Los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos algínicos y sales de los mismos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, goma guar, ácidos de polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos y similares. Pueden usarse aglutinantes en una cantidad de hasta el 60 por ciento en peso, y preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 40 por ciento en peso de la composición total.

Los agentes colorantes pueden incluir dióxido de titanio y colorantes adecuados para la alimentación, tales como aquellos conocidos como colorantes F. D. & C., y agentes colorantes naturales, tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta-caroteno, anato, carmín, cúrcuma, pimentón, etcétera. La cantidad de colorante usado puede oscilar desde entre aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 3,5 por ciento en peso de la composición total.

Los sabores incorporados en la composición pueden seleccionarse entre aceites saborizantes sintéticos y saborizantes aromáticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y similares, y combinaciones de los mismos. Éstos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de baya, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nogal, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de caña fistula. También son útiles como sabores la vainilla, el aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Los sabores se han resultado ser particularmente útiles incluyen los sabores disponibles comercialmente de naranja, uva, cereza y goma de mascar, y mezclas de los mismos. La cantidad de saborizante puede depender de una cantidad de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los sabores pueden estar presentes en una cantidad que oscila desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 3 por ciento en peso, basándose en el peso de la composición. Los sabores particularmente preferidos son los sabores de uva y cereza, y los sabores de cítricos, tales como la naranja.

Un aspecto de la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida, en comprimido, adecuada para administración sublingual. Pueden usarse cargas excipientes para facilitar la preparación de los comprimidos. De manera deseable, la carga ayudará también a disolver rápidamente la forma farmacéutica en la boca. Ejemplos no limitativos de cargas adecuados incluyen: manitol, dextrosa, lactosa, sacarosa y carbonato de calcio.

Como se describe en el documento US-A-6200604, pueden fabricarse comprimidos por compresión directa, granulación en húmedo o cualquier otra técnica de fabricación de comprimidos. La forma farmacéutica puede administrarse a un sujeto humano, o a otro mamífero, colocando la forma farmacéutica en la boca del sujeto y manteniéndola en la boca, debajo de la lengua (para administración sublingual). La forma de dosificación farmacéutica comienza a disgregarse espontáneamente debido a la humedad en la boca. La disgregación, y particularmente la efervescencia, estimula la salivación adicional, que potencia adicionalmente la disgregación.

Aunque las formulaciones antes mencionadas están dentro del alcance de la presente invención, las formas de dosificación farmacéuticas sólidas orodispersables más preferidas según la invención comprenden desmopresina y una red de matriz abierta que lleva la desmopresina, estando la red de matriz abierta compuesta por un material vehículo soluble en agua o dispersable en agua, que es inerte respecto de la desmopresina.

Las formas farmacéuticas de dosificación farmacéuticas que comprenden redes de matrices abiertas se conocen del documento GB-A-1548022, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales. Las formas farmacéuticas de la invención pueden disgregarse rápidamente en agua. Por "disgregarse rápidamente" se interpreta que los artículos conformados se disgregan en agua en el plazo de 10 segundos. Preferiblemente, el artículo conformado se disgrega (se disuelve o dispersa) en el plazo de 5 segundos, o incluso en dos segundos o un segundo, o menos. El tiempo de disgregación se mide empleando un procedimiento análogo a la Prueba de Disgregación para Comprimidos, B. P. 1973. El procedimiento se describe en el documento GB-A-1548022 y se detalla a continuación.

### *Aparato*

Un tubo de vidrio o de un plástico adecuado, de 80 a 100 mm de largo, con un diámetro interno de aproximadamente 28 mm y un diámetro externo de 30 a 31 mm, equipado en el extremo inferior, para formar una canasta, con un disco de gasa de alambre inoxidable que satisface los requerimientos de un tamiz N° 1,70.

## ES 2 266 820 T3

Un cilindro de vidrio con una base plana y un diámetro interno de aproximadamente 45 mm, que contiene agua a no menos de 15 cm de profundidad, a una temperatura de entre 36° y 38°C.

5 Se suspende la canasta en forma centrada en el cilindro, de modo que pueda subirse y bajarse repetidamente de manera uniforme, de manera que, en la posición más alta, la gasa apenas pase la superficie del agua y, en la posición más baja, el anillo superior de la canasta apenas permanezca libre de agua.

### *Método*

10 Se coloca un artículo conformado en la canasta y se la sube y baja de modo de que se repita el movimiento hacia arriba y hacia abajo a una velocidad equivalente a treinta veces por minuto. Los artículos conformados se disgregan cuando no quedan partículas sobre la gasa que no puedan pasar fácilmente a través de ella. No debe quedar ninguna de estas partículas después de 10 segundos.

15 El término “red de matriz abierta” significa una red de un material vehículo soluble en agua o dispersable en agua que tiene intersticios dispersos en ella. La red de matriz abierta de material vehículo es, en general, de baja densidad. Por ejemplo, la densidad puede estar en el intervalo de 10 a 200 mg/cc, por ejemplo, de 10 a 100 mg/cc, preferiblemente de 30 a 60 mg/cc. La densidad del artículo conformado puede resultar afectada por la cantidad de principio activo o de cualquier otro componente incorporado en el artículo, y puede estar fuera de los límites preferidos antes mencionados para la densidad de la red de matriz. La red de matriz abierta, que tiene una estructura similar a la de una espuma sólida, permite que entre un líquido en el producto a través de los intersticios y penetre hacia el interior. La penetración por el medio acuoso expone el material vehículo en el interior y el exterior del producto a la acción del medio acuoso, mientras que la red de material vehículo se disgrega rápidamente. La estructura de matriz abierta es de naturaleza porosa y mejora la disgregación del producto, en comparación con las formas farmacéuticas conformadas sólidas de forma habitual, tales como comprimidos, píldoras cápsulas, supositorios y óvulos vaginales. La disgregación rápida da como resultado la liberación rápida del principio activo transportado por la matriz.

20 El material vehículo usado en el producto de la invención puede ser cualquier material soluble en agua o dispersable en agua que sea farmacológicamente aceptable o inerte respecto de la sustancia química, y que pueda formar una red de matriz abierta de disgregación rápida. Se prefiere usar un material soluble en agua como vehículo, ya que esto da como resultado la disgregación más rápida de la matriz cuando se coloca el producto en un medio acuoso. Puede formarse un vehículo particularmente ventajoso a partir de polipéptidos tales como gelatina, en particular una gelatina que esté particularmente hidrolizada, por ejemplo, por calentamiento en agua. Por ejemplo, la gelatina puede hidrolizarse parcialmente calentando una disolución de la gelatina en agua, por ejemplo, en un autoclave, a aproximadamente 120°C durante hasta 2 horas, por ejemplo, desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 1 hora, preferiblemente desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 1 hora. La gelatina hidrolizada se usa preferiblemente en concentraciones de aproximadamente el 1 al 6% o el 8% en peso/volumen, lo más preferiblemente del 2 al 4%, por ejemplo, de aproximadamente el 3%, o del 4 al 6%, por ejemplo, aproximadamente del 5%. Como es evidente a partir de los ejemplos en el presente documento, estas concentraciones se refieren a la formulación total, antes de la eliminación de agua, por ejemplo, mediante liofilización.

30 Aunque puede usarse una gelatina derivada de mamíferos, ésta tiene un sabor poco agradable y, por consiguiente, es necesario utilizar edulcorantes y saborizantes para enmascarar el sabor de la gelatina, además de cualquier edulcorante y saborizante que pueda requerirse para enmascarar el sabor de principio activo. Además, la etapa de calentamiento necesaria para usar algunas gelatinas de mamíferos incrementa los tiempos de tratamiento e implica costos de calentamiento, incrementando el costo total del procedimiento. Por tanto, se prefiere el uso de gelatina de pescado, especialmente gelatina de pescado no gelificante, especialmente para la desmopresina. Se hace referencia al documento WO-A-0061117 para obtener detalles adicionales.

45 Pueden usarse otros materiales vehículo en lugar de gelatina parcialmente hidrolizada o gelatina de pescado, por ejemplo, polisacáridos tales como dextrano hidrolizado, dextrina y alginatos (por ejemplo, alginato de sodio), o mezclas de los vehículos antes mencionados entre sí o con otros materiales vehículo, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidina o goma arábiga. Puede usarse también almidón modificado en lugar de gelatina, como se describe en el documento WO-A-0044351, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales.

50 Puede haber otros materiales vehículo presentes, además o, en algunos casos en lugar de, los vehículos anteriores, incluyendo: gomas tales como tragacanto, xantano, carragenano y goma guar; mucílagos, incluyendo mucílago de semilla de lino y agar; polisacáridos y otros hidratos de carbono, tales como pectina y almidón y sus derivados, particularmente almidones y dextranos solubles; derivados de celulosa solubles en agua, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y carbómero.

60 También, puede haber presente una carga. La carga contribuirá de manera deseable a la disolución o dispersión rápida de la forma farmacéutica en la boca. Ejemplos no limitativos adecuados de cargas incluyen azúcares, tales como manitol, dextrosa, lactosa, sacarosa y sorbitol. La carga se usa preferiblemente a concentraciones de aproximadamente el 0 al 6% o al 8% en peso/volumen, más preferiblemente del 2 al 5%, por ejemplo, aproximadamente el 3%, o del 4 al 6%, por ejemplo, aproximadamente el 5%. Nuevamente, estas concentraciones se refieren a la formulación total, antes de la eliminación del agua, por ejemplo, mediante liofilización.



## ES 2 266 820 T3

Las formas de dosificación farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de artículos conformados. Pueden incorporar otros componentes, además del (de los) principio(s) activo(s). Por ejemplo, la forma farmacéutica de la presente invención puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Tales adyuvantes incluyen, por ejemplo, agentes colorantes, agentes saborizantes, conservantes (por ejemplo, agentes basteriostáticos) y similares.

5 El documento US-A-5188825 enseña que debe unirse un principio activo soluble en agua a una resina de intercambio iónico para formar un complejo de principio activo/resina insoluble en agua; aunque tal enseñanza puede ponerse en práctica en este caso (se hace referencia al documento US-A-5188825 para hallar detalles adicionales), se halló que en el desarrollo de la presente invención que pueden formularse péptidos solubles en agua, tales como desmopresina, en formas farmacéuticas sólidas de la invención, sin la necesidad de unirlos a una resina de intercambio iónico.

10 Tales formas farmacéuticas pueden así estar libres de resinas de intercambio iónico. Para los péptidos hidrófobos, grupo al cual no pertenece la desmopresina, puede haber presente un agente tensioactivo, tal como se enseña en el documento US-A-5827541, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales. Para los péptidos con un sabor poco agradable (grupo al cual no pertenece la desmopresina), puede haber presente un lípido, tal como una lecitina, para mejorar la aceptación por parte del paciente, tal como se enseña en el documento US-A-6156339, a la que se hace referencia para obtener detalles adicionales. Otras estrategias para enmascarar el sabor incluyen la conversión de una sal soluble en una sal menos soluble o en la base libre, como lo indican los documentos US-A-5738875 y US-A-5837287, y el uso de un procedimiento descrito en el documento US-A-5976577 en el que, antes de liofilizar, se enfría una suspensión de partículas rugosas recubiertas o no recubiertas del (de los) principios farmacéuticamente activos en un material vehículo, con el fin de reducir la viscosidad y minimizar la liberación de principio activo durante el tratamiento, así como más allá del punto de disgregación de la forma en la boca, de modo que se minimice el mal sabor del péptido; se hace referencia a las patentes citadas para hallar detalles adicionales.

Para los péptidos insolubles o escasamente solubles que tienen un gran tamaño de partícula, puede haber goma xantano presente, particularmente cuando el vehículo se forma a partir de gelatina, ya que la goma xantano puede actuar como agente floculante de gelatina, tal como se describe en el documento US-A-5631023, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales.

Tal como se enseña en el documento WO-A-9323017, puede haber presente uno o más aminoácidos que tengan aproximadamente entre 2 y 12 átomos de carbono, cuando la matriz se selecciona del grupo que consiste en gelatina, pectina, proteína de fibra de soja y mezclas de los mismos. En esta formulación, el aminoácido preferido es glicina, mientras que el agente preferido de formación de matriz es gelatina y/o pectina; en una realización particularmente preferida, la forma farmacéutica comprende además manitol.

35 Todos los excipientes se seleccionarán de modo que sean farmacéuticamente aceptables.

Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por medio de un procedimiento como el que se describe en el documento GB-A-1548022, que comprende sublimar el disolvente de una composición que comprende la sustancia farmacéutica y una disolución del material vehículo en un disolvente, composición que está en estado sólido en un molde.

La sublimación se realiza preferiblemente mediante la liofilización de una composición que comprende el principio activo y una disolución del material vehículo en un disolvente. La composición puede incluir componentes adicionales, tales como los mencionados previamente. El disolvente es preferiblemente agua, pero puede contener un codisolvente (tal como un alcohol, por ejemplo, alcohol terc-butílico) para mejorar la solubilidad de la sustancia química. La composición puede contener también un agente tensioactivo, por ejemplo, Tween 80 (monooleato de polioxietileno (20) de sorbitano). El agente tensioactivo puede ayudar a evitar que el producto liofilizado se adhiera en la superficie del molde. Puede ayudar también a dispersar el principio activo.

50 La composición puede contener un agente para ajustar el pH, para ajustar el pH de una disolución, a partir de la cual se prepara la forma farmacéutica, en el intervalo de desde 3 hasta 6, preferiblemente desde 3,5 hasta 5,5, y lo más preferiblemente desde 4 hasta 5, por ejemplo 4,5 ó 4,8. El ácido cítrico es un agente preferido para ajustar el pH, pero pueden usarse otros, incluyendo ácido clorhídrico y ácido málico. Tales agentes no volátiles para ajustar el pH no se eliminarán a través la liofilización o por medio de otro procedimiento de sublimación, y, por consiguiente, estarán presentes en el producto final.

El molde puede contener una serie de depresiones cilíndricas o de otras formas, cada una de un tamaño que corresponde al tamaño deseado del artículo conformado. Como alternativa, el tamaño de la depresión en el molde puede ser mayor que el tamaño deseado del artículo y, después de liofilizar, puede cortarse el producto para obtener el tamaño deseado (por ejemplo, pastillas delgadas).

65 Sin embargo, tal como se describe en el documento GB-A-2111423, el molde es preferiblemente una depresión en una lámina de material de película. El material de película puede contener más de una depresión. El material de película puede ser similar al empleado en los envases de blister convencionales que se usan para envasar los comprimidos anticonceptivos orales y formas de medicamentos semejantes. Por ejemplo, el material de película puede prepararse a partir de un material termoplástico, generándose las depresiones por termoconformación. El material de película preferido es una película de poli(cloruro de vinilo). Pueden usarse también laminados de material de película.

## ES 2 266 820 T3

En una realización, el molde comprende una placa metálica (por ejemplo, una placa de aluminio) que contiene una o más depresiones. En un procedimiento preferido para usar dicho molde, se enfría le molde con un medio de enfriamiento (por ejemplo, nitrógeno líquido o dióxido de carbono sólido). Cuando se enfría el molde, se suministra una cantidad predeterminada de agua, que contiene el material vehículo, el principio activo y cualquiera de los otros componentes deseados, en las depresiones. Cuando los contenidos de las depresiones están congelados, se somete el molde a presión reducida y, si se desea, a una aplicación controlada de calor para ayudar en la sublimación. La presión puede ser de menos de aproximadamente 4 mm de Hg; el documento GB-A-1548022 enseña indica que se prefiere el uso de presiones inferiores a 0,3 mm Hg, por ejemplo, de 0,1 a 0,2 mm. Los productos liofilizados pueden retirarse luego de las depresiones en el molde y almacenarse en el molde para usos futuros, por ejemplo, en envases herméticos o en otros envases de almacenamiento adecuados. Como alternativa, el producto líquido liofilizado puede envasarse en un material de película, como se describe en el documento GB-A-2111423

Se describe un procedimiento desarrollado más tarde, útil para preparar formas de dosificación farmacéuticas según la invención, en el documento GB-A-2111423, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales. El procedimiento comprende colocar una composición que comprende una cantidad predeterminada de principio activo y una disolución de gelatina parcialmente hidrolizada en un molde, congelar la composición en el molde haciendo pasar un medio de enfriamiento gaseoso congelado sobre el molde, y luego sublimar el disolvente de la composición congelada, de modo que se produzca una red de gelatina parcialmente hidrolizada que tiene el principio activo.

Con el fin de ayudar a asegurar un grosor uniforme en el producto, la pared o las paredes laterales del molde pueden divergir hacia el exterior de la base y formar un ángulo con la vertical de al menos 5° en la superficie de la composición, como se describe en el documento GB-A-2119246, al que se hace referencia para obtener detalles adicionales.

Como alternativa o adicionalmente, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse empleando un procedimiento como el que se describe en el documento GB-A-2114440, que comprende congelar una composición, que comprende una disolución, en un primer disolvente de un material vehículo soluble en agua o dispersable en agua, el cual es inerte respecto del principio activo, sublimar el primer disolvente de la composición congelada, de modo que se genere un producto que tiene una red de material vehículo, agregar a dicho producto una disolución o suspensión de un segundo disolvente no acuoso que contiene una cantidad predeterminada de principio activo, y dejar evaporar o provocar la evaporación del segundo disolvente. Se hace referencia al documento GB-A-2114440 para hallar detalles adicionales.

Como alternativa o adicionalmente, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse empleando un procedimiento como el que se describe en el documento GB-A-2111184, que comprende introducir el medio líquido, bajo la forma de pequeñas gotas, debajo de la superficie de un líquido de enfriamiento, el cual se mantiene a una temperatura menor que el punto de congelación del medio líquido, siendo el líquido de enfriamiento inmiscible e inerte respecto del medio líquido, donde el líquido de enfriamiento tiene una densidad mayor que la del medio líquido, y donde las partículas congeladas resultantes, tales como las pequeñas gotas de líquido, flotan hacia arriba hacia la superficie del mismo, se congelan y forman partículas esféricas. Las partículas esféricas congeladas pueden recogerse en o cerca de la superficie superior del líquido de enfriamiento. Se hace referencia al documento GB-A-2111184 para hallar detalles adicionales.

Las formas de dosificación farmacéuticas según la invención tienen una biodisponibilidad mejorada. Todas están diseñadas para ser tomadas por vía oral, y son muy adecuadas para dicho propósito. Se dispersan rápidamente en la boca y pueden, por ejemplo, colocarse bajo la lengua (vía sublingual), o pueden colocarse sobre la lengua o contra la mejilla o la encía.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica, tal como se describió anteriormente, para usar en el ámbito médico, particularmente, para posponer la micción y para tratar la incontinencia, la enuresis nocturna primaria (PNE), la nocturia y la diabetes insípida central.

La invención proporciona un método para posponer la micción y tratar o evitar la incontinencia, la enuresis nocturna primaria (PNE), la nocturia y/o la diabetes insípida central, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva y generalmente no tóxica de desmopresina a un sujeto en una forma farmacéutica orodispersable, por ejemplo, bajo una forma farmacéutica como la que se describió antes. Cualquier otra enfermedad o estado que puede tratarse o prevenirse empleando desmopresina puede tratarse del mismo modo por medio de la invención. Por lo tanto, la invención se extiende al uso de desmopresina en la fabricación de una formulación farmacéutica orodispersable. La invención se extiende también a un conjunto que comprende una forma farmacéutica orodispersable, junto con instrucciones para colocar la forma farmacéutica en la boca del paciente. La invención también abarca un método para preparar una forma farmacéutica envasada de desmopresina, comprendiendo el método asociar una forma farmacéutica orodispersable de desmopresina e instrucciones para colocar la forma farmacéutica en la boca del paciente. Las instrucciones pueden, por ejemplo, estar impresas en el acondicionamiento que contiene la forma farmacéutica cuando se lo comercializa o dispensa, o pueden estar en un folleto de información o prospecto acerca del producto dentro del acondicionamiento.

La invención se ilustrará ahora mediante los ejemplos siguientes.

## ES 2 266 820 T3

### Ejemplo 1

#### *Forma farmacéutica orodispersable de desmopresina de 200 µg*

5 Se coloca gelatina de pescado secada por pulverizador (4 g) y manitol (3 g) en un vaso de precipitados de vidrio. Se agrega luego agua purificada (93 g) y se efectúa la disolución usando un agitador magnético. Se verifica el pH y se ajusta a 4,8 con ácido cítrico en la medida en que se necesita.

10 Puede usarse luego una pipeta Gilson para administrar 500 mg de esta disolución a cada uno de una serie de recipientes tipo blister preformados que tienen un diámetro de cavidad de aproximadamente 16 mm. El laminado de los blisters puede comprender PVC recubierto con PVdC. Las unidades dosificadas se congelan luego a una temperatura de -110°C en un túnel de congelamiento, con un tiempo de residencia de 3,2 minutos, y se mantienen luego las unidades congeladas en un congelador vertical por un tiempo mayor que 1,5 horas a una temperatura de -25°C (± 5°C). Las unidades se liofilizan durante la noche con una temperatura inicial de estante de 10°C, incrementándose hasta +20°C, a una presión de 0,5 mbar. Puede luego verificarse la humedad en las unidades antes de la descarga a través del rastro de secado y por medio de una verificación de humedad presurizada.

15 De este modo, siguiendo el procedimiento general que se indica en el ejemplo 1 del documento WO-A-0061117, se prepara una forma farmacéutica orodispersable de desmopresina usando los siguientes componentes por forma farmacéutica unitaria:

Desmopresina (PolyPeptide Laboratories, Suecia)	200 µg
Manitol EP/USP (Roquette, Manitol 35)	15 mg
25 Gelatina de pescado USNF/EP	20 mg
Ácido cítrico (si se necesita) [agente para ajustar el pH]	c.s.p. hasta pH 4,8
Agua purificada	[eliminada durante el tratamiento]

### 30 Ejemplo 2

#### *Forma farmacéutica orodispersable de desmopresina de 400 µg*

35 Se sigue en este caso el procedimiento del ejemplo 1, excepto que la cantidad de desmopresina por forma farmacéutica unitaria fue de 400 µg.

### Ejemplo 3

#### *Forma farmacéutica orodispersable de desmopresina de 800 µg*

40 Se sigue en este caso el procedimiento del ejemplo 1, excepto que la cantidad de desmopresina por forma farmacéutica unitaria es de 800 µg.

### Ejemplo 4

#### *Forma farmacéutica orodispersable de desmopresina de 200 µg*

50 Siguiendo el procedimiento general que se facilita en el ejemplo 1 del documento WO-A-0061117, se preparó una forma farmacéutica orodispersable de desmopresina usando los siguientes componentes por forma farmacéutica unitaria:

Desmopresina (PolyPeptide Laboratories, Suecia)	200 µg
Manitol EP/USP (Roquette, Manitol 35)	6 mg
55 Gelatina de pescado USNF/EP	10 mg
Ácido cítrico (si se lo necesita) [agente para ajustar el pH]	c.s.p. hasta pH 4,8
Agua purificada	[eliminada durante el tratamiento]

### 60 Ejemplo 5

#### *Forma farmacéutica orodispersable de desmopresina de 400 µg*

65 Se siguió en este caso el procedimiento del Ejemplo 4, excepto que la cantidad de desmopresina por forma farmacéutica unitaria fue de 400 µg.

## ES 2 266 820 T3

### Ejemplo 6

#### *Forma farmacéutica orodispersable de desmopresina de 800 µg*

5 Se siguió en este caso el procedimiento del ejemplo 4, excepto que la cantidad de desmopresina por forma farmacéutica unitaria fue de 800 µg.

### Ejemplo comparativo 1

#### 10 *Disolución i.v. de desmopresina*

Se preparó una preparación inyectable de desmopresina en forma convencional usando los siguientes componentes:

15	Desmopresina (PolyPeptide Laboratories, Suecia)	4 mg
	Cloruro de sodio (National Corporation of Swedish Pharmacies, Suecia)	9 mg
	Ácido clorhídrico (1 N) (Mercy, Alemania)	c.s.p. hasta pH 4
20	Agua para inyección	c.s.p. hasta 1 ml

### Ejemplo comparativo 2

#### *Comprimido convencional de desmopresina de 200 µg*

25 Se prepararon comprimidos que contenían los siguientes componentes usando un procedimiento convencional de granulación en húmedo:

30	Desmopresina (PolyPeptide Laboratories, Suecia)	200 µg
	Lactosa (Pharmatose 150M, DMV, Países Bajos)	120 mg
	Almidón de patata (Lyckeby AB, Suecia)	77 mg
	PVP (Kollidon 25, BASF, Alemania)	1,8 mg
	Estearato de magnesio (Peter Greven, Alemania)	1 mg
35	Líquido de granulación (agua, etanol)	[eliminado durante el tratamiento]

### Ejemplo comparativo 3

#### 40 *Comprimido convencional de desmopresina de 100 µg*

Se siguió el procedimiento del ejemplo comparativo 2, excepto que la cantidad de desmopresina fue de 100 µg por comprimido.

### 45 Ejemplo 7

#### *Biodisponibilidad de la desmopresina administrada según los ejemplos 4 a 6*

##### *Diseño del estudio*

50 Se incluyeron veinticuatro voluntarios masculinos no fumadores sanos en el presente estudio. Se diseñó el estudio como un estudio de fase I de un centro, de etiqueta abierta, aleatorizado, equilibrado, cruzado de 4 vías. A cada sujeto se administró, en un orden al azar, desmopresina por vía sublingual, como una forma farmacéutica orodispersable de 200 µg, 400 µg y 800 µg (ejemplos 4, 5 y 6, respectivamente), y como una dosis en bolo i.v. de 2 µg (ejemplo comparativo 1). Entre las dosis, se permitió un período de lavado de 72 horas. Con el fin de normalizar la mucosa bucal antes de la administración del comprimido orodispersable, se pidió a los sujetos que evitaran alimentos, goma de mascar, etcétera. Se permitió que los sujetos se lavaran los dientes en la mañana, antes de la dosificación, pero sin pasta dentífrica.

##### 60 *Muestras de sangre*

Se recogieron muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de desmopresina según el siguiente programa: antes de la dosis, 15, 30 y 45 minutos, y 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 después de la dosis. Después de la administración intravenosa, se recogieron más muestras de sangre 5 y 10 minutos después de la dosificación.

##### 65 *Ensayo*

Se determinó la concentración en plasma de desmopresina por medio de un método convalidado de RIA.

## ES 2 266 820 T3

### *Análisis farmacocinéticos*

Se analizó la concentración en plasma de desmopresina para cada voluntario individual en cada grupo de administración, por medio del uso de métodos no compartimentados, usando el software disponible comercialmente WinNonlin™ Pro, ver. 3,2 (Pharsight Corporation, EE.UU.). Se fijó un valor de concentración en plasma debajo del límite de cuantificación (LOQ), seguido por valores superiores al LOQ, denominado "LOQ/2", para el análisis de NCA y para los estadísticos descriptivos sobre las concentraciones. Los valores inferiores al LOQ no seguidos por los valores superiores al LOQ se excluyen del análisis de NCA, y se fijan en cero en los estadísticos descriptivos en las concentraciones.

### *Resultados del análisis farmacocinético*

Después de la administración i.v., el volumen promedio de la distribución en estado estacionario (Vss) fue de 29,7 dm<sup>3</sup>. Se calculó el aclaramiento medio como 8,5 dm<sup>3</sup>/h, y se determinó la semivida de eliminación como de 2,8 horas. Después de la administración oral de desmopresina, se observaron concentraciones máximas en plasma a las 0,5 - 2,0 horas después de la dosificación. La concentración máxima en plasma fue de 14,25, 30,21 y 65,25 pg/ml, después de una dosis oral de 200, 400 y 800 µg, respectivamente. Después de alcanzar el valor máximo, se eliminó la desmopresina con una semivida de eliminación en el intervalo de 2,8 - 3,0 horas. Se determinó la biodisponibilidad como del 0,30%, con un intervalo de confianza al 95% de 0,23 - 0,38%.

La farmacocinética de la desmopresina es lineal cuando se administra como la forma farmacéutica orodispersable de los ejemplos 4, 5 ó 6.

### *Ejemplo comparativo 4*

#### *Biodisponibilidad de la desmopresina administrada según los ejemplos comparativos 2 y 3*

Se incluyeron treinta y seis voluntarios masculinos sanos (caucásicos, negros e hispanos) en este estudio, que se diseñó como un estudio de etiqueta abierta, dosis única, cruzado de 3 vías. A cada sujeto se administró, en un orden al azar, 200 µg de desmopresina, como un único comprimido de 200 µg (ejemplo comparativo 2), 200 µg de desmopresina como dos comprimidos de 100 µg (ejemplo comparativo 3) y 2 µg como una dosis i.v. en bolo (ejemplo comparativo 1).

Después de la administración i.v., se determinó la semivida de eliminación como de 2,24 horas. Después de la administración oral de desmopresina, se observaron concentraciones máximas en plasma a las 1,06 horas (2 x 100 µg) o 1,05 horas (1 x 200 µg) después de la dosificación. La concentración máxima en plasma fue de 13,2 y 15,0 pg/ml, después de una dosis oral de 2 x 100 µg y 1 x 200 µg, respectivamente. Se determinó que la biodisponibilidad era del 0,13% (2 x 100 µg) o 0,16% (1 x 200 µg).

# ES 2 266 820 T3

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación farmacéutica orodispersable de acetato de desmopresina que se disgrega en la boca en un plazo de 10 segundos.
2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que es una forma farmacéutica sólida orodispersable.
3. Forma de dosificación según la reivindicación 1 ó 2, que está adaptada para la administración sublingual.
- 10 4. Forma de dosificación según la reivindicación 2 ó 3, en la que la forma farmacéutica se puede obtener sublimando disolvente de una composición que comprende acetato de desmopresina y una disolución de material vehículo en un disolvente, estando la composición en estado sólido en un molde.
- 15 5. Forma de dosificación según la reivindicación 4, en la que la sublimación se realiza mediante la liofilización de una composición que comprende acetato de desmopresina y una disolución del material vehículo en un disolvente.
- 20 6. Forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una red de matriz abierta que contiene el acetato de desmopresina, estando comprendida la red de matriz abierta por un material vehículo soluble en agua o dispersable en agua que es inerte respecto de la desmopresina.
- 25 7. Forma de dosificación según la reivindicación 6, en la que la red de matriz abierta comprende gelatina.
8. Forma de dosificación según la reivindicación 7, en la que la gelatina es gelatina de pescado.
- 30 9. Forma de dosificación según la reivindicación 8, en la que la gelatina de pescado no es gelificante.
10. Procedimiento para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida orodispersable de acetato de desmopresina que se disgrega en la boca en el plazo de 10 segundos, comprendiendo dicho procedimiento sublimar el disolvente de una composición que comprende acetato de desmopresina y una disolución de un material vehículo en un disolvente, estando la composición en estado sólido en un molde.
- 35 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la sublimación se realiza mediante la liofilización de una composición que comprende acetato de desmopresina y una disolución de material vehículo en un disolvente.
12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que el disolvente es agua.
- 40 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el pH de la disolución está en el intervalo de desde 3 hasta 6.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el pH de la disolución está en el intervalo de desde 3,5 hasta 5,5.
- 45 15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el pH de la disolución está en el intervalo de desde 4 hasta 5.
- 50 16. Uso de acetato de desmopresina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica sólida orodispersable para su uso en posponer la micción o para el tratamiento o la prevención de la incontinencia, la enuresis nocturna primaria (PNE), la nocturia o la diabetes insípida central, en el que la forma de dosificación está adaptada para la administración sublingual y se disgrega en la boca en el plazo de 10 segundos.
- 55 17. Embalaje que comprende una forma de dosificación farmacéutica sólida orodispersable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con instrucciones para colocar la forma farmacéutica en la boca de un paciente por debajo de la lengua (para la administración sublingual).
- 60
- 65